

Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie (Leiter:
Prof. Dr. Kunhard Pollow) an der Klinik für Geburtshilfe und
Frauenkrankheiten (Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg) der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

EINE VERGLEICHENDE, RADIOCHEMISCHE UND RADIOIMMUNOMETRISCHE
UNTERSUCHUNG VON TROPHOBLAST-ABHÄNGIGEN SERUMPARAMETERN
UNTER DER GEBURT

sowie der radioimmunologische Nachweis des schwangerschafts-spezifischen β_1 -Glycoproteins (SP_1) in der Frühschwangerschaft

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

KLAUS ADAM ERNST WEBER

aus Kirch-Brombach/Odenwald

Mainz, 1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie (Leiter:
Prof. Dr. Kunhard Pollow) an der Klinik für Geburtshilfe und
Frauenkrankheiten (Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg) der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**EINE VERGLEICHENDE, RADIOCHEMISCHE UND RADIOIMMUNOMETRISCHE
UNTERSUCHUNG VON TROPHOBLAST-ABHÄNGIGEN SERUMPARAMETERN
UNTER DER GEBURT**

**sowie der radioimmunologische Nachweis des schwangerschafts-spezifi-
schen B₁-Glycoproteins (SP₁) in der Frühschwangerschaft**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

KLAUS ADAM ERNST WEBER

aus Kirch-Brombach/Odenwald

Mainz, 1982

Dekan : Professor Dr. med. K.-H. BÄSSLER

1. Gutachter : Professor Dr. med. K. POLLOW

2. Gutachter : Professor Dr. med. V. FRIEDBERG

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Nov. 1982



Druck: aku-Fotodruck, Robert-Koch-Str. 55,
5000 Köln 41, Tel. 41 51 52

In memoriam gewidmet der auf tragische Weise tödlich verunglückten
Familie Galukas,

Aris, Maria, Nana und dem noch ungeborenen Baby;

Herrn Galukas, dem stolzen Familienvater, dem bemühten Arzt, dem
griechischen Freund.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Kunhard Pollow für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, für seine Betreuung als Doktorvater sowie für seine stets freundlichen Anregungen und Hilfestellungen.

Desweiteren danke ich sehr herzlich allen Mitarbeiterinnen und Wissenschaftlichen Mitarbeitern der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie der hiesigen Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. V. Friedberg) für die gewährte Freundschaft, für die wertvollen Hilfen und Beratungen; namentlich den Medizinisch-technischen Assistentinnen des Endokrinologischen RIA-Laboratoriums Frau Kindt, Frau Wagner sowie Frau Krawielitzki für die Östriol-Direktbestimmungen.

Den Medizinisch-technischen Assistentinnen des Immunologischen Laboratoriums von Herrn Prof. Dr. med. F. Melchert bin ich sehr zu Dank verpflichtet für die durchgeführten hCS(hPL)-Direktbestimmungen.

Für die einführende statistische Beratung danke ich Herrn Dipl.-Psych. S. Wellek am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Direktor: Prof. Dr. med. J. Michaelis).

I.	EINLEITUNG	1
1.	<u>Einführung in die Problemstellung</u>	1
1.1	Schwangerschafts-adaptive Veränderungen	1
1.2	Entwicklung der Fragestellungen	3
2.	<u>Charakteristik der Humanplacenta</u>	5
2.1	Die Humanplacenta als Mediatororgan	5
2.2	Humanplacentares Enzymmuster	8
3.	<u>Charakterisierung der untersuchten trophoblast-abhängigen Serumparameter</u>	13
3.1	17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase	13
3.2	Freies Östriol	17
3.3	Proteohormone	20
3.3.1	Human Chorionic Gonadotropin, freie β -Untereinheit	21
3.3.2	Human Chorionic Somatomammotropin	23
3.4	Schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glycoprotein	26
II.	MATERIAL UND METHODEN	28
Teil A	<u>Materialien</u>	28
1.	<u>Klinisches Untersuchungsgut und Datenerfassung</u>	28
1.1	Geburtenkollektiv	28
1.1.1	Klinischer Einschlußkatalog	29
1.1.2	Normale (regelmäßige) Geburt	30
1.1.3	Regelmäßige Geburt	31
1.1.4	Geburt bei EPH-Gestose	31
1.2	Frühschwangerenkollektiv	34
1.3	Spätschwangerenkollektiv	35

	Seite
2.	<u>Probengewinnung</u> 35
2.1	Probenahme 36
2.2	Probenverarbeitung und Probenaufbewahrung 37
3.	<u>Reagenzien und Lösungen für die Aktivitätsbestimmung der 17β-HSD</u> 38
4.	<u>Testbestecke für die Direktbestimmung von fE₃, β-hCG, hCS und SP₁</u> 41
5.	<u>Apparaturen</u> 41
5.1	Geräte für die Aktivitätsbestimmung der 17 β -HSD 41
5.2	Geräte für die Direktbestimmung von fE ₃ , β -hCG, hCS und SP ₁ 43
Teil B	<u>Analytische Methoden</u> 44
1.	<u>Verwendete Nomenklatur und Einheiten</u> 44
1.1	Abkürzungen 44
1.2	SI-Einheiten 46
2.	<u>Medizinstatistische Datenauswertung</u> 47
2.1	Normal- und Referenzbereiche 47
2.2	Spline-Approximation 49
3.	<u>Radiochemische Bestimmung der katalytischen 17β-HSD-Enzymaktivität</u> 49
3.1	Testansatz für Humanserum 49
3.1.1	Inkubationsbedingungen 50
3.1.2	Dünnschicht-Chromatographie 51
3.1.3	Ermittlung des Substratumsatzes 52
3.1.4	Berechnung der Aktivitätskonzentration 54
3.2	Testansatz für humanplacentare Mikrosomen 56
3.2.1	Placentapräparation 56
3.2.2	Inkubationsbedingungen 58
3.2.3	Ermittlung des Substratumsatzes 58

4.	<u>Radioimmunometrische Direktbestimmung der fE₃-, β-hCG-, hCS- und SP₁-Konzentration</u>	59
4.1	Prinzip	59
4.2	Durchführung	60
4.2.1	SP ₁ -Testansatz	60
4.3	Auswertung	62
III.	ERGEBNISSE	66
1.	<u>Normale (regelhafte) Geburt</u>	67
1.1	Neonatale und placentare Befunde	67
1.2	Serumbefunde im mütterlichen und fetalen Blut	72
1.2.1	17β-Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase	81
1.2.2	Freies Östriol	86
1.2.3	Human Chorionic Gonadotropin, spezifische β-Untereinheit	90
1.2.4	Human Chorionic Somatomammotropin	92
1.2.5	Schwangerschaftsspezifisches β ₁ -Glycoprotein	94
1.3	17β-HSD-Aktivität in humanplacentaren Mikrosomen- Fraktionen	96
2.	<u>Methodische Zuverlässigkeit</u>	98
2.1	Radiochemischer Standard-Assay	98
2.1.1	Richtigkeit	98
2.1.2	Validität und Zählausbeute	100
2.2	Radioimmunoassays	103
2.2.1	Präzision	103
2.2.2	Richtigkeit	105
2.2.3	Spezifität	106
2.2.4	Nachweisempfindlichkeit	108
3.	<u>Regelwidrige Geburt</u>	109
3.1	Neonatale und placentare Befunde	109
3.2	Serumbefunde im mütterlichen und fetalen Blut	121

	Seite
4.	<u>Geburt bei EPH-Gestose</u> 125
4.1	Neonatale und placentare Befunde 126
4.2	Serumbefunde im mütterlichen und fetalen Blut 135
5.	<u>SP₁-Nachweis in der Frühschwangerschaft</u> 137
5.1	Serumbefunde beim Kontrollkollektiv 137
5.2	Serumbefunde bei Frühschwangerschaften 137
IV.	DISKUSSION 140
1.	<u>Normalgeburtliche neonatale und placentare Parameter</u> 141
2.	<u>Die untersuchten trophoblastabhängigen Serumparameter bei normaler (regelmäßiger) Geburt</u> 142
3.	<u>Die untersuchten trophoblastabhängigen Serumparameter bei regelwidriger Geburt sowie bei EPH-Gestose</u> 156
4.	<u>SP₁-Nachweis in der Frühgravidität</u> 169
V.	ZUSAMMENFASSUNG 172
VI.	LITERATURVERZEICHNIS 175

- Anhang:
1. Datenerhebungsbögen der Universitätsklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten Mainz zur klinischen Basisdokumentation
 - 1.1 Geburtshilfe/Mutter
 - 1.2 Geburtshilfe/Kind
 2. Verwendeter Datenerhebungsbogen zum klinischen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf (A - D)

I EINLEITUNG

1. Einführung in die Problemstellung

1.1 Schwangerschafts-adaptive Veränderungen

Während der physiologischen Adaptation des mütterlichen Organismus an die Schwangerschaft (Literaturzusammenfassung bei FRIEDBERG, 1970; FRIEDBERG u. RATHGEN, 1980) verändern sich zahlreiche biophysikalische, biochemische und endokrine Parameter spezifischerweise oder reaktiv im Schwangerschaftsverlauf.

Die individuelle Variationsbreite, die physiologische Normgrenzwertigkeit sowie die Spezifität und Sensitivität dieser Schwangerschaftsparameter wird in der Literatur recht verschieden interpretiert. Es ergeben sich zudem unterschiedliche Auffassungen über die klinische Wertigkeit und Praktikabilität der laboranalytischen Bestimmung von Serumparametern zur individuellen Zustandsdiagnostik im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge und intensivmedizinischen Geburtsüberwachung.

Angesichts einer Abnahme der mütterlichen und perinatalen kindlichen Mortalität hat sich die fortlaufende Überwachung von Risikoschwangerschaften mittels biochemisch-endokriner Parameter im Vergleich zu den biophysikalischen Methoden der Ultraschalldiagnostik und der prä- und peripartalen Cardiotokographie als von untergeordneter Bedeutung in der modernen Geburtshilfe erwiesen. Lediglich Verlaufsbestimmungen der Serumparameter Human Chorionic Somatomammotropin und Östriol, die in hoher Konzentration placentar produziert werden, konnten sich zur routinemäßigen Funktionsüberwachung der fetoplacentaren Einheit bei akutem und subakutem, insbesondere aber bei chronischem Gefahrenzustand des Feten (Placentainsuffizienz im weiteren Sinne) als hinreichend zuverlässiges Minimalprogramm durchsetzen.

Die rechtzeitige und eindeutige Diagnostizierbarkeit wie die langfristige Beurteilbarkeit einer oft diskret gestörten Placentafunktion stehen dabei im Vordergrund der hormonanalytischen, radioimmunometrischen Überwachung gefährdeter Schwangerschaften und Geburten

mit kalkulierbarem Minimalrisiko.

In graviditate werden eine Reihe teils quantitativer, teils qualitativer Veränderungen des mütterlichen Plasmaproteinmusters beschrieben (Literaturübersicht bei RATHGEN, 1980). Hierbei werden, von der Massenzunahme und dem Fetalisierungsgrad der Humanplacenta abhängig, placentaspezifische Plasmaproteine (trophoblastische Proteine), in ansteigender Konzentration in das mütterliche und fetale Blut sezerniert.

Aus der Plasmaprotein-Gruppierung der "Proteine des Trophoblasten" sollen nachstehende Schwangerschaftsproteine in ihrem sub- und postpartalen Serumkonzentrationsprofil simultan bestimmt werden. Im weiteren werden sie analog zu bestehenden biochemischen Begriffsbildungen als "trophoblastabhängige Serumparameter" bezeichnet:

katalytische Aktivität

17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (17 β -HSD)

= 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase

Proteohormone

- Human Chorionic Gonadotropin, freie β -Untereinheit
(β -hCG)

- Human Chorionic Somatomammotropin (hCS)
= Human Placental Lactogen

β_1 -Globulin

schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glycoprotein (SP₁)

= pregnancy associated plasma protein C

Als Steroidhormon wurden das unkonjugierte, d.h. freie Östriol (fE₃) als fünfter trophoblastabhängiger Serumparameter sub- und postpartal untersucht.

1.2 Entwicklung der Fragestellungen

Die durchgeführte Untersuchung versteht sich als Beitrag zur Beschreibung des subpartalen Zustandes der "endokrinen Humanplacenta". Die Untersuchung soll sich mit den folgenden Zielsetzungen unter qualitativen und quantitativen Aspekten befassen:

- Da in der Literatur zur placentaren 17 β -HSD-Aktivität**
- a) **im mütterlichen Serum klinisch ausreichend definierte Unterscheidungen geburtshilflicher Fallgruppen weitgehend vernachlässigt wurden, sollte zunächst ein geeigneter computergerechter Datenerhebungsbogen zum klinischen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf erstellt werden. Diesbezüglich definierte Fallgruppierungen der normalen und schwangerschaftsspezifisch komplizierten Entbindungen wurden nach Maßgabe eines klinisch orientierten Einschlußkataloges hinsichtlich**

- normaler (regelmäßiger) Geburt
- regelwidriger Geburt
- Geburt bei EPH-Gestose

gebildet und beschrieben;

- b) auf der enzymatischen Regulationsebene sollte die radiochemische Bestimmung einer 17 β -HSD als eines der bestuntersuchtesten Enzymsysteme humanplacentarer Herkunft durchgeführt werden; simultan auf der hormonellen Steuerebene die radioimmunometrische Direktbestimmung der Proteohormone β -hCG und hCS (hPL) sowie des Steroidhormons E₃ und die RIA-Direktbestimmung des schwangerschaftsspezifischen SP₁;
- b_i) der Frage war nachzugehen, welche Vorgänge einer erhöhten oder verminderten Abgabe dieser trophoblastabhängigen Serumparameter aus dem Syncytiotrophoblasten unter einem normalen bzw. pathologischen Geburtsmechanismus an das mütterliche und fetale Blut zugrunde liegen können;
- b_{ii}) eine kurzfristig vermehrte Freisetzung der zellgebundenen Östradiol-sensitiven 17 β -HSD-Enzymaktivität unter geburtsmechanischen Bedingungen uteriner Kontraktionen und verminderter Uterus-

durchblutung während der Austreibungsperiode war zu prüfen und einer Arbeitshypothese zuzuführen;

- b_{iii}) Nachweis der intracellulären 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase in humanplacentaren Microsomen-Fractionen sowie Vergleich mit der Enzymaktivitätskonzentration im mütterlichen und fetalen Blut;
- c) die trophoblastabhängigen Serumparameter sollten im fetalen Serum (Nabelschnurblut) simultan bestimmt und mit den subpartalen Serumwerten im mütterlichen Blut verglichen werden. Hierbei sollte der Nachweis einerseits von fetomaternen Konzentrationsgradienten an der syncytiocapillaren Placentamembran, andererseits der Nachweis diaplacentarer, gradientabhängiger Übertritte geführt werden;
- d) der Zusammenhang der trophoblastabhängigen Serumparameter untereinander und mit den klinischen Neugeborenen- und Placentabefunden sollte statistisch geprüft werden;
- e) Bestimmung der Konzentrationsabnahme (Eliminierung) der trophoblastabhängigen Serumparameter nach dem Sistieren der Trophoblastaktivität (im Frühwochenbett);
- f) in einem unmittelbar klinisch relevanten Teilaspekt der vorliegenden Arbeit galt es, den frühestmöglichen Zeitpunkt post conceptionem zu erfassen, zu welchem das SP₁ im mütterlichen Blut radioimmunologisch sicher nachgewiesen werden kann. Insbesondere sollte die klinische Eignung und Praktikabilität der SP₁-Bestimmung als "Schwangerschaftstest" diskutiert werden.

2. Charakteristik der Humanplacenta

2.1 Die Humanplacenta als Mediatororgan

Das adäquate koordinativ-nutritive Gemeinschaftsprodukt von mütterlichem und kindlichem Organismus, die Placenta, gab der am meisten evoluierten Säugetierüberordnung der Eutheria den Namen "Placentalia".

Die enorme biologisch-evolutorische Bedeutung der placentaren Strukturen wird hierdurch dokumentiert.

Die "Topfplacenta" des Menschen entsteht durch die präimplantative Umbildung der Embryonalhüllen. Dabei differenzieren sich im Stadium des frühen Blastocysten polarisiert ein innerer "Embryoblast" und eine äußere, nach der intradeciduellen Implantation mit dem mütterlichen Uterusgewebe kommunizierende "Trophoblastenschale" (5. - 7. Tag p.o.).

Nach dem antimesometrialen Attachment (4. - 7. Tag p.o.) wird der eutopisch implantierte Trophoblast interstitiell zur Membrana choralis, die, fusioniert oder appositiv, mit dem zunehmend vaskularisierten Corpusendometrium die außerordentlich stoffwechselaktive und stoffaustauschende Placenta haemochoralis im Nidationsareal entwickelt (Placentation). Die histologische Differenzierung (6. - 10. Tag p.o.) des monomorphen Trophoblasten führt zum äußeren, Microvilli-tragenden Syncytiotrophoblasten und zum inneren Cytotrophoblasten (LANGHANSsche Zellschicht). Decidualisation und Fetalisierung schließen sich an. Die komplexe "deciduale Reaktion" ist hormonal von Gonadotropinen, Östrogenen und dem Progesteron abhängig.

Vor allem ist der Syncytiotrophoblast, wie weitere zelluläre Strukturen des Placentaparenchyms, reich an Enzymaktivitäten bzw. Mitochondrien.

Eine weitere feto-maternale Wechselbeziehung ist paraplacental vermittelt.

Die homologe Keimanlage wird in der Folgezeit der Frühschwangerschaft als Allotransplantat des mütterlichen Uterus immunbiologisch toleriert, wobei einerseits antigen-expressive, andererseits immunprotektive Funktionen besonders dem Trophoblasten zugeschrieben werden.

Neben anderen histologischen und humoralen Faktoren der mütterlichen Immunität haben die Proteohormone hCG und hCS sowie die schwangerschaftsspezifische Proteinfraction SP₁ an biologischer Bedeutung, als direkt immunsuppressive und damit schwangerschaftserhaltende Faktoren, gewonnen.

Der histologischen Versorgungsphase folgt über Trophoblastenlakunen die haematotrophe mit weiterer Differenzierung der fetalen Funktions- und Strömungseinheiten sowie des intraplacentaren Gefäßsystems.

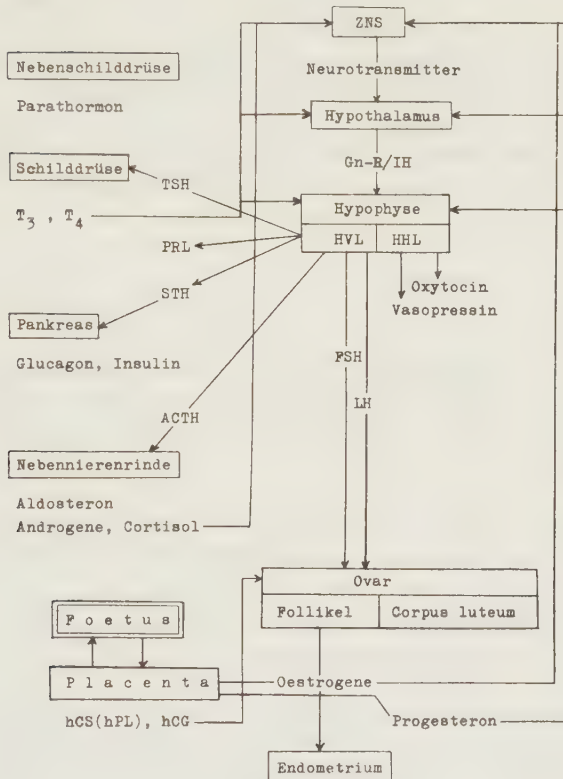
Der fetomaternale Stoffaustausch via selektive Placentabarriere ("syncytiocapilläre Stoffwechsel-Membran"), der diaplacentare Transport im elektrochemischen Konzentrationsgradienten des Syncytiotrophoblasten, erfolgt aufgrund einfacher und carriervermittelter, erleichteter Diffusion, Diapedese-Filtration, im wesentlichen aber mittels des aktiven Transportes (Carrier-Substrat-Modell) enzymatisch sowie durch Pinocytose (Phagocytose).

Zwischen kindlichem Geburtsgewicht und dem Placentagewicht wird eine Relation von etwa 6 : 1 beschrieben. Ist dieser Gewichtsindex als "Placentaquotient" deutlich verändert, kann dies als Hinweis auf eine Insuffizienz bzw. Placopathie der stoffaustauschenden Oberflächenstrukturen im Sinne einer Placentainsuffizienz gelten, die sich klinisch direkt als fetale Entwicklungsstörung (Untergewichtigkeit und Wachstumsretardierung) manifestieren kann.

Die Durchblutungsrelation der funktionellen Einheit von Placenta und Uterusgewebe ist von der Frühschwangerschaft bis zum Geburtstermin von 2 : 1 auf etwa 4 : 1 in Ruhe ansteigend.

Haemodynamisch ist hierbei vor allem der multivillöse "pool-flow" des kapillären bzw. sinusoiden Zwischenzottenspaltes (Cavum intervillosum placentare) bedeutsam.

Abb. 1 : Vereinfachtes Schema des endokrinen Regulationssystems des mütterlichen Organismus unter Einbeziehung der innersekretorischen feto-placentaren Einheit (verändert nach KAISER, 1980)



ACTH = adrenocorticotropes Hormon; FSH = follikelstimulierendes Hormon; Gn-R/IH = releasend/inhibiting hormones; hCG = human Chorionic Gonadotropin; hCS(hPL) = human Chorionic Somatomammotropin; LH = luteinisierendes Hormon; PRL = Prolactin; STH = somatotropes Hormon; T₃ = Trijodthyronin, T₄ = Thyroxin; TSH = thyreoideastimulierendes Hormon

Als endokrinologische Partialfunktion steht bei der feto-placentaren Einheit, neben der Freisetzung biokatalytisch aktiver resp. immunprotektiver Proteinfractionen, gerade die schwangerschafts-adaptive Hormonsekretion des Trophoblasten im Vordergrund.

Das endokrine Regulationssystem zwischen mütterlichem Organismus und "feto-placentarer Einheit" ist in Abbildung 1 schematisiert dargestellt. Die eingebundene komplexe Funktion der Humanplacenta als endokrines Mediator-Organ wird hierbei offensichtlich.

Die umfangreiche Enzymausstattung der Humanplacenta erfährt durch das Enzymmuster fetaler Organe eine wesentliche Ergänzung.

2.2 Humanplacentares Enzymmuster

Ein Muster von zellgebundenen Enzymaktivitäten der Humanplacenta gibt die nach Zusammenfassungen von KÖNIG (1967), BAUST et al. (1973), KUSS (1974) sowie RATHGEN (1980) summarisch zusammengestellte Tabelle 1 wieder.

Das Enzymmuster demonstriert die von verschiedenen Autorengruppen mit erprobten histochemischen Bestimmungsmethoden ermittelten Enzymlokalisationen und deren Aktivitätsverteilung in den humanplacentaren Gewebeschichten und in den uteroplacentaren Blutgefäßen in allen placentaren Reifezuständen der 6. - 40. SSW.

Der Grad der katalytischen Aktivität dieser Enzyme bzw. Isoenzyme ist qualitativ nach der histochemischen Intensität der Enzymreaktion im jeweils untersuchten Placentagewebe mit "hoch", "niedrig" und "keine" gekennzeichnet. Lediglich bei den ersten vier Enzymaktivitäten der Tabelle 1 wurde die histochemische Enzymreaktion nach Spätgestose (EPH-Gestose) im Vergleich zur klinisch unauffällig entwickelten Placenta der 40. SSW als hinreichend verändert beschrieben.

Die hier wie in den folgenden Kapiteln verwendete Terminologie für die einzelnen Enzymaktivitäten sowie deren Abkürzung entspricht weitgehend den in der Klinischen Enzymologie gebräuchlichen Trivial-

Tab. 1 : Histochemische Enzymlokalisation und katalytische Aktivitäts-
verteilung im humanen Placentagewebe

zusammengestellt nach Angaben von KÖNIG (1967), BAUST et al.
(1973) und KUSS (1974)

Enzym- aktivität ¹⁾	Syncytio- Trophoblast	Cyto- Trophoblast	Zotten- stroma	Decidua basalis	Gefäß- wände	Spät- gestose ²⁾
HSAP	++	+	o	o	o	+
SP	++	++	o	o		+
LAP/CAP	++	++	+	+	+	+/-
MAO	++	+	+	+	+	-
A	+	+	o	o	+	o
CO	++	++	o	+	o	(-)
DAO				++		
E	++	+	+	+	+	
βGal	(++)	(+)	o	o	o	o
βGlu	++	+	+	+	(+)	o
3βHSD	++	+	o	o	o	o
17βHSD	+(+)	+	+	+	+	o
LDH	++	++	+	++	+	o
D	++	+	+	+(+)	(+)	o
AS	+	+	+	+	(+)	(-)
SDH	++	+(+)	+	+(+)	+	o

HSAP = hitzestabile alkalische Phosphatase, SP = saure Phosphatase, LAP =
Leucyl-Peptid-Hydrolase, CAP = Cystaminopeptidase, MAO = Monoamin Oxydase,
A = ATPase, CO = Cytochrom Oxydase, DAO = Diamin Oxydase, E = Esterase,
βGal = β-Galaktosidase, βGlu = β-Glucuronidase, 3βHSD = 3β-Hydroxysteroid
Dehydrogenase, 17βHSD = 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase, LDH = Lactat De-
hydrogenase, D = Lipoyl Dehydrogenase, AS = Aryl-Sulfatase, SDH = Succinat
Dehydrogenase

1) histochemisch nachweisbare katalytische Aktivität:

++ hoch + mittelstark-niedrig o keine

2) histochemisch nachweisbare katalytische Aktivität im Vergleich zum normalen
Placentagewebe (40. SSW):

+ erhöht - erniedrigt o kein Aktivitätsunterschied

namen. In runder Klammer wurde die Numerierung und Klassifizierung der Enzyme bzw. Isoenzyme nach den offiziellen Recommendations von 1972 hineingefügt (E C).

Eine histo- wie biochemische Charakterisierung der umfassend beschriebenen placentaren 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase (17 β -HSD; E C 1.1.1.62) erfolgt in Kapitel 3.1 .

Die placentaren hitzestabilen Iso-Enzymfraktionen der alkalischen Phosphatase (HSAP = Orthophosphorsäuremonester-phosphohydrolase; E C 3.1.3.1) sind als strukturvariante Dimere an Mikrovilli-Membranen und intracelluläre Strukturen des Syncytiotrophoblasten histochemisch gebunden. Unter der Gestation steigt hormonell induziert die Aktivitätskonzentration im mütterlichen Serum nach der 25. SSW um das 2- bis 3-fache an, unter gleichzeitiger Zunahme der gesamten schwangerschaftsunspezifischen alkalischen Phosphatase-Aktivitäten des hepatocellulären, ossären, intestinalen sowie des placentaren und feto-maternalen Stoffwechsels in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Postpartal wurde ein langsamer HSAP-Aktivitätsrückgang beobachtet.

Bis zur 40./41. SSW verhalten sich diese HSAP-Aktivitäten im Serum normal verlaufender Schwangerschaften nach einem Maximum regressiv; histochemisch nimmt die Nachweisintensität bis zur 34. SSW zu. Insbesondere bei Spätgestose oder placentaren Infarkten sind stationär erhöhte katalytische Aktivitäten in placentaren Nuclei und Mitochondrien sowie fraglich extracellulär im mütterlichen Serum und Urin beschrieben worden; bei Schwangeren mit Diabetes mellitus hingegen verminderte. Dennoch ist bei dieser schwangerschaftsspezifischen, da placentaren Enzymaktivität, die geforderte klinische Zuverlässigkeit zur vorsorglichen Beurteilung von pathologischen Schwangerschaftsveränderungen mit fetaler Gefährdung (Placentainsuffizienz) sehr umstritten.

Die katalytische Aktivität der sauren Phosphatase (SP = Orthophosphorsäuremonester-phosphohydrolase; E C 3.1.3.2) zeigt im Syncytiotrophoblasten wie an den Trophoblastkappen ein Intensitätsmaximum, das bis zum Entbindungstermin diffus rückläufig erscheint. Nach einer Spätgestose waren in den betroffenen Humanplacenten erhöhte

SP-Aktivitäten histochemisch darstellbar.

Im Syncytiotrophoblasten und im mütterlichen Serum wurde eine schwangerschaftsspezifische Exopeptidase, die Leucinarylamidase- und die Cystylaminopeptidase-Fraktion (LAP und CAP; E C 3.4.11.3) nachgewiesen, die als Ocytocinase das wehenauslösende Ocytocin inaktiviert.

Die CAP-Aktivität ist am Entbindungstermin histochemisch erhöht und im Schwangerenserum etwa vom 2. Trimenon an korrelierend mit dem Placenta- und Fetalgewicht stetig ansteigend. Verminderte CAP-Serumaktivitätskonzentrationen werden bei retardiertem intrauterinem Wachstum des Feten und fetaler Notsituation beschrieben.

Für die beiden Trophoblastenschichten, wie für die Decidua basalis und das Zottenstroma werden ebenfalls eine deutliche schwangerschaftsabhängige Aktivitätszunahme der proteolytischen L-Leucyl-Peptid-Hydrolase-Fraktion (LAP = Aminosäure-oligopeptidhydrolase; E C 3.4.1.1) mit einem Gipfel um die 30. - 34. SSW diskutiert. Im letzten Schwangerschaftstrimenon wie unter der Geburt ist im mütterlichen Serum die Leucinaminopeptidase-Aktivität scheinbar erhöht. Nach monosymptomatischer EPH-Gestose mit arterieller Hypertonie wiesen postpartal alle geweblichen Placentastrukturen, im Gegensatz zu klinisch normal entwickelten, hohe histochemische LAP-Enzymaktivitäten auf.

Eine auffallend erniedrigte katalytische Aktivität der Monoamin Oxydase (MAO) im gesamten Trophoblasten bei Spätgestose wird diskutiert. In normal entwickelten Placenten ist die MAO-Enzymaktivität im Syncytiotrophoblasten am höchsten, während sie im Zottenstroma, in der Decidua basalis sowie in den uteroplacentaren Gefäßwänden deutlich erniedrigt nachweisbar ist.

Eine Adenosintriphosphatase (A) ließ sich bei klinisch unauffällig verlaufenen Schwangerschaften sowie nach Spätgestose nur im Trophoblasten und in den uteroplacentaren Gefäßwänden erfassen.

Eine placentare Cytochrom Oxydase (CO) und Succinat Dehydrogenase (SDH; E C 1.6.99.3) lassen sich in hoher katalytischer Aktivität im Syncytio- und Cytotrophoblasten bzw. in der Decidua basalis lokalisieren. Aktivitätsunterschiede bei Spätgestose werden nicht ange-

geben.

Eine deciduale Diamin Oxydase (DAO) des fetalen Histaminabbaues besitzt antepartal im mütterlichen Serum eine um mehr als hundertfach erhöhte katalytische Aktivitätskonzentration.

Unspezifische katalytische Esterase-Aktivitäten (E) wurden von der 8. SSW an in den beiden Trophoblastschichten lokalisiert, ebenso in der Decidua basalis, im Zottenstroma und in den uteroplacentaren Blutgefäßen; eine Spätgestose verändert diese Aktivitätsbefunde nicht.

Die histochemische Lokalisation einer hydrolysierenden β -Galaktosidase (β Gal; E C 3.2.1.23) ist umstritten. Nach KÖNIG (1967) ergibt sich lediglich im Syncytiotrophoblasten bis zur 20. SSW eine mittlere Nachweisintensität, die danach stark abfällt. Nach einer Spätgestose fällt am Termin die Nachweisreaktion negativ aus.

Im mütterlichen Serum steigt in graviditate eine schwangerschaftsunspezifische placentare Histaminase-Aktivität bis auf etwa das Zwanzigfache an.

In der Humanplacenta konnte eine 5-Nucleotidase unklarer Charakteristik nachgewiesen werden.

Östrogene-aktivierende β -Glucuronidasen (β Glu) steigen in ihrer katalytischen Aktivität im Schwangerschaftsverlauf im Placentage-webe an, ohne histochemisch nachweisbare Aktivitätsunterschiede bei Spätgestose. Vornehmlich im Syncytiotrophoblasten lokalisiert sich terminabhängig diese Enzymaktivität.

In normalen wie in Spätgestose-Placenten wurde eine hohe membran-gebundene 3β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-Aktivität (3β HSD) ausschließlich im Syncytiotrophoblasten, eine niedrige dagegen im Cytotrophoblasten lokalisiert. Synchron zur innergeweblichen Konzentrationsabnahme des schwangerschaftserhaltenden Progesterons fällt präpartal auch die histochemische Nachweisintensität der 3β -HSD im Trophoblasten ab.

Aus der Gruppe der "Coenzym-gebundenen" Dehydrogenasen des intermediären und des Steroidhormon-Stoffwechsels zeigt eine schwanger-

schaftsunspezifische Lactat Dehydrogenase (LDH = MDH = L-Lactat: NAD-Oxydoreductase; E C 1.1.1.27) mit steigendem Differenzierungsgrad des Syncytiotrophoblasten eine stetige schwangerschaftsabhängige Zunahme der Aktivitätskonzentration bis zum Geburtstermin. Bei einer Placentainsuffizienz (EPH-Gestose) war keine histochemische bzw. serologische Aktivitätsänderung sicher nachweisbar.

Die katalytische Aktivität einer Lipoyl Dehydrogenase (LipD = NADH: Lipoamid-Oxydoreductase; E C 1.6.4.3) intensiviert sich bis zur 12. SSW im syncytiotrophoblasten bei normal entwickelten wie bei Spätgestose-Placenten im histochemischen Nachweis.

Die in den Steroidhormon-Synthese-Stoffwechsel eingreifenden Sulfatasen werden auch für Humanplacenten beschrieben. Dabei fanden sich bei den Arylsulfatasen (AS) nach normal verlaufenden Schwangerschaften wie nach Spätgestose niedrige bis mittelstarke Nachweisreaktionen im Trophoblasten.

3 Charakterisierung der untersuchten trophoblast-abhängigen Serumparameter

3.1 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreductase

Zellständige Enzymsysteme der placentaren Östrogen-Biosynthese und des Östrogen-Metabolismus wurden von BAILLIE et al. (1966) sowie BREUER und KNUPPEN (1969) umfassend beschrieben.

RYAN und ENGEL (1953), LEVITZ et al. (1956) sowie TROEN (1961) wiesen erstmals einen Östradiol-Östron-Metabolismus sowohl bei perfundierten Humanplacenten als auch in histologischen Placentaschnitten nach.

Der enzymatische Transfer von Wasserstoff (H^+) zwischen Pyridinnucleotiden bei "coenzymatischen Mengen" placentarer 17 β -Hydroxysteroid(TALALAY und WILLIAMS-ASHMAN, 1958; TALALAY et al., 1958) konnte von LANGER und ENGEL (1958) sowie LANGER et al. (1959) einer aus dem Cytoplasma von Placentahomogenaten solubilisierten 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (17 β -HSD) enzymkinetisch wie histo-

chemisch zugeordnet werden.

Aus der Humanplacenta separierten HAGERMAN und VILLEE (1959), HAGERMAN und WELLINGTON (1959), KARAVOLAS und ENGEL (1966) sowie KARAVOLAS et al. (1969) ein NAD(P)-Coenzym-abhängiges 17 β -HSD-Enzymsystem (E C 1.1.1.62) von einem assoziierten Östradiol-sensitiven Transhydrogenase-Enzymsystem, nachdem zunächst von einer NAD(P)-spezifischen Dehydrogenase- und einer steroidabhängigen Transhydrogenase-Funktion der placentaren 17 β -HSD ausgegangen worden war (ADAMS et al., 1962; TALALAY und WILLIAMS-ASHMAN, 1958, 1960).

JARABAK et al. (1962) sowie JARABAK (1969) gelang es eine um das 2500-fache angereicherte und hochgereinigte 17 β -HSD-Enzympräparation aus der Humanplacenta zu isolieren.

Im Plasma schwangerer Frauen konnten BREUER et al. (1968) mit einer quantitativen Assaymethode eine 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydo-reductase mit relativer C₁₈- bzw. C₁₉-Steroid-Substratspezifität und deutlicher Stereospezifität für die 17 β -Hydroxy- bzw. 17 β -Keto-gruppe bei phenolischem A-Ring (LANGER et al., 1959; ADAMS et al., 1962) erstmals extracellulär nachweisen.

Außerhalb einer Schwangerschaft war während der Zyklusphasen keine 17 β -HSD-abhängige Östradiol-Östron-Konversion im Plasma meßbar (PLOTTI et al., 1972). Bei allen Untersuchungen zeigte sich übereinstimmend, daß das placentare 17 β -HSD-Enzymsystem NAD(P)-Coenzym-abhängig bei pH 8,6 - 9,5 im Plasma Östradiol-17 β zu Östron oxydiert, bei pH 6,0 - 6,5 Östron zu Östradiol bei geringer spezifischer katalytischer Aktivität reduziert.

Ebenso wird die Reduktion der 20-Ketogruppe des Progesterons von einer 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase biokatalysiert, wenn auch bei sehr geringer Aktivitätsrate. Das gleiche gilt für Testosteron und Androstendion. Hierzu konnten POLLOW et al. (1975) aus der Humanplacenta zwei Typen des 17 β -HSD-Enzymsystems isolieren und reinigen, einen für Östradiol-17 β sensitiven 17 β -HSD-Typ sowie einen für Testosteron sensitiven Typ.

Das Molekulargewicht der placentaren 17 β -HSD-Enzymproteine schwankt methodenabhängig nach JARABAK und SACK (1969) zwischen $62-65 \times 10^3$, nach DESCOMPS et al. (1968), MOUSSERON-CANET et al. (1969) sowie HAGERMAN (1969) zwischen $47-135 \times 10^3$. Diese unterschiedlichen Molekulargewichte wurden mit einer Monomer-Polymer-Gleichgewichtsreaktion von 17 β -HSD-Isoenzymen zu erklären versucht, die aber bisher experimentell nicht gesichert werden konnte. Radiochemisch wiesen LÜBBERT und FOLLOW (1975) nach, daß im normalen wie im neoplastischen Endometrium die 17 β -HSD-Aktivität in verschiedenen molekularen Formzuständen vorliegt.

Das 17 β -HSD-Enzymmolekül besitzt Sulfhydrylgruppen, die sich für die biologische Enzymaktivität als essentiell erwiesen. Synthetische Östradiol-Strukturanaloga sowie Hg^{2+} -, Cu^{2+} -, Fe^{3+} -, Cl^- - und NO_3^- -Ionen inhibieren die katalytische 17 β -HSD-Aktivität, während charakteristischerweise Zn^{2+} -Ionen eine Zunahme der Dehydrogenase-Aktivität induzieren können.

Der enzymkinetische Einfluß von Steroidhormonen bei der Östradiol-Oxydation wurde von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich interpretiert. Substratbindungsstudien wiesen eine einzelne, fraglich thermolabile Bindungsstelle pro 17 β -HSD-Molekül alternativ für Östradiol-17 β /Östron und NAD/NADP aus (JARABAK und SACK, 1969).

Die duale Cosubstrat-Spezifität der 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase für Pyridinnucleotide war Gegenstand vergleichender Untersuchungen zur spezifischen Enzyminteraktion mit Substraten und Co-Substraten. Hierbei zeigte die 17 β -HSD vermittelte Oxydation von Östradiol-17 β mit NAD deutlich höhere Östradiol-Substratumsätze als mit NADP. JARABAK und SACK (1969) und FOLLOW et al. (1975) demonstrierten eine NADH-Bindungskonstante, die über der für NADPH lag.

Der Zusatz bindungsfähiger Steroidhormone, im wesentlichen Östradiol-17 β und Testosteron, sowie von bindungsfähigen Cosubstraten, kann die katalytische 17 β -HSD-Aktivität davor "schützen", bei der Aufbewahrung und Inkubation zu weniger enzymaktiven Konformationen zu alterieren. Die in unbehandelten Serumproben bzw. in Enzympräparationen enthaltene 17 β -HSD wird bereits nach etwa 30 min instabil. Neben Östradiol-17 β erwiesen sich auch Glycerin und 2-Mercaptoäthanol

als effektive "Enzymstabilisatoren" (LANGER und ENGEL, 1958; KAUTSY und HAGERMAN, 1970).

BREUER et al. (1968, 1969) und PATT (1971) konnten im Serum wie im Plasma von der 21. - 40. SSW eine kontinuierliche Zunahme der katalytischen Aktivitätskonzentration einer placentaren 17 β -HSD von 2,5 μ U/ml um etwa das 10-fache beschreiben. PLOTTI et al. (1972) berichtete bei gleicher Methodik ebenfalls von einer 10-fachen Konzentrationszunahme der Plasma-17 β -HSD von der 8. - 40. SSW. Zwischen der 13. und 20. SSW war die Aktivitätszunahme maximal.

Bei der Retention von Placentaresten ist im mütterlichen Plasma die sonst rasche Aktivitätsabnahme der 17 β -HSD deutlich retardiert (PATT, 1971). Außerhalb der Schwangerschaft konnten BREUER et al. (1969) bei nichttherapierten Chorionepitheliomen sowie bei Hoden-teratomen vom trophoblastischen Typ im peripheren Blut eine ekto-pisch synthetisierte und freigesetzte 17 β -HSD-Aktivität nachweisen.

Zahlreiche Untersuchungen über ein placentares Verteilungsmuster der 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase liegen vor (Tab. 1). Analysiert wurde ihr bio- und histochemisches Verhalten in der Humanplacenta nach normalem und pathologischem Schwangerschaftsverlauf.

Übereinstimmend wurde die höchste histochemische Enzymaktivität im Cytoplasma des Amnionepithels lokalisiert, eine mittelstarke Aktivität in den placentaren Bindegewebszellen und fetalen Blutgefäß-schichten des Chorion frondosum, in der Decidua sowie im Syncytio-trophoblasten (PEARSON und GROSE, 1959; KELLOG und GLENNER, 1960; KLEINER et al., 1962; KOIDE und MITSUDO, 1965; DAVIS et al., 1966; HART, 1966; KÖNIG, 1967; LEGRAND, 1978).

Histochemische Placentabefunde regelwidriger und pathologischer Schwangerschafts- und Geburtsverläufe (Frühgeburt, Gemini, EPH-Gestose/Eklampsie, intrauterine Asphyxie, Diabetes mellitus, rh-Inkompatibilität) konnten nach BAUST et al. (1973) jedoch keine sichere Abweichung der 17 β -HSD-Aktivität und -Lokalisation demonstrieren.

Subcellular konnte die 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase von POLLOW und LÜBBERT (1975) sowohl im Cytosol als auch in smooth-surfaced-

Mikrosomen- und Nucleus-Fractionen wie Subfraktionen radiochemisch lokalisiert werden. An mikrosomalen Membranen liegt das 17 β -HSD-Enzymsystem im mischfunktionellen Komplex ("Multienzymkomplex") mit anderen Enzymaktivitäten vor.

1975 konnte die "unstabilisierte" Assay-Methode der Arbeitsgruppen von BREUER, PATT und PLOTTI durch die radiochemische Assay-Methode von LÜBBERT und POLLOW (1975) und LÜBBERT (1977) entscheidend verbessert werden. Es war aufgrund der ausgeprägten Instabilität des 17 β -HSD-Enzymproteins schwierig gewesen, experimentell eine hinreichend genaue wie sensitive Aktivitätskonzentrations-Messung praktikabel und standardisiert durchzuführen. Bei dieser neu entwickelten quantitativen Radioassay-Methode wurde die katalytische 17 β -HSD-Serumaktivität im Schwangerschaftsverlauf von der 7./8. SSW an kontinuierlich zunehmend bestimmt. In der 40. SSW lag die Serumkonzentration nunmehr um 30 - 50% erhöht zwischen 20 - 60 μ U/ml.

Zyklusabhängig zeigte die 17 β -HSD nach GENZ et al. (1977), POLLOW und LÜBBERT (1975) sowie LÜBBERT et al. (1978) während der frühen Sekretionsphase sowohl im Endometrium als auch im Brustdrüsengewebe eine höhere katalytische Aktivität als in der Proliferationsphase. Die Autoren berichteten von einer positiven Korrelation zwischen der ebenfalls vom Menstruationszyklus abhängigen Progesteron-Rezeptoren-Konzentration und der spezifischen 17 β -HSD-Aktivität, während sie mit dem Östradiol-17 β -Rezeptorenspiegel eindeutig negativ korrelierte.

3.2 Freies Östriol

Zu den biologisch aktivsten Sexualhormonen schwangerschaftsadaptiver Veränderungen des mütterlichen Organismus zählt das phenolische Steroid Östriol, das von der mikrosomalen Fraktion des syncytialen Anteils des placentaren Zottenapparates synthetisiert und sezerniert wird.

Die physiologische Bedeutung des Östriols liegt, wie die der übrigen "klassischen" Östrogenfraktionen in der intracellulären Stimulierung der Proliferation und in der anabolen Proteinbiosynthese

über die Induktion hepatischer Enzymsysteme. Die Plasmakonzentration des Östriols ist hiermit eine Funktion der placentaren Proteinbiosyntheseleistung.

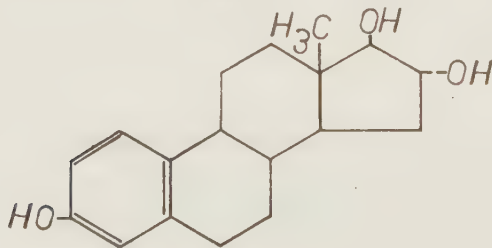
Neben den zahlreichen Elementarwirkungen auf den mütterlichen Gesamtorganismus sind als östrogenspezifische Zielorgane vor allem das Endo- und Myometrium sowie die Brustdrüsen zu nennen.

Bezüglich der Steroidhormonbiosynthese muß die Humanplacenta als inkomplettes endokrines Organ angesehen werden. Die Östrogenbildung ist dabei an das Vorhandensein von hCG geknüpft.

Das zunächst in der fetalen Leber, später vor allem in der Nebennierenrinde des Feten aus Pregnenolonsulfat gebildete 16α -Hydroxy-Dehydroepiandrosteronsulfat (Plasma-DHEA-Sulfat) dient letztlich den Zellen des Syncytiotrophoblasten bei hoher metabolischer Clearance-Rate als wichtigster fetaler Precursor zur Östriol-Biosynthese mittels aromatisierender und Sulfat-abspaltender Enzymsysteme (DICZFALUSY, 1964; FRANDSEN und STAKEMANN, 1964; SIITERI und MacDONALD, 1966; LAURITZEN, 1971).

Neben dieser in der zweiten Schwangerschaftshälfte im Vordergrund stehenden feto-placentaren Östriol-Biosynthese besteht die Möglichkeit einer ergänzenden materno-placentaren Östriol-Synthese (10%).

Das Molekulargewicht des unkonjugierten Östriols ($C_{18}H_{24}O_3$) mit einem Cyclopentanoperhydrophenanthren-Ringsystem beträgt 288,39. Östriol ist per se nicht immunogen.



Im normalen Schwangerschaftsverlauf steigt bei großem Normbereich im mütterlichen Plasma kontinuierlich der Gesamtöstrogenspiegel an, wobei die Konzentrationszunahme des Gesamtöstriols um mehr als das

zweifache auf 620 nmol/l im letzten Trimenon besonders deutlich ist (KÜNZIG und GEIGER, 1974; DE HERTOOGH et al., 1975; HAY und LORSCHIEDER, 1976).

Während mit 83 - 90% das konjugierte Östriol die höchste Konzentration einer Östrogen-Fraktion erreicht, liegt mit 8% methodenabhängig der Plasmaspiegel des freien Östriols (fE_3), nach einem Anstieg um die 10. SSW, in der 20. SSW bei etwa 9 nmol/l und in der 38. - 40. SSW zwischen 25 - 70 nmol/l bei großer physiologischer Streubreite (RATANASOPA et al., 1967; WU und LUNDY, 1971; WILKINSON et al., 1972; DEN et al., 1973; ADLERCREUTZ et al., 1974; GOEBEL und KUSS, 1974; KÜNZIG und GEIGER, 1974; KAO et al., 1975; DE HERTOOGH et al., 1976).

Der pathologische fE_3 -Grenzbereich mit erhöhtem fetalen Risiko wird für die letzten 5 SSW übereinstimmend mit 14 nmol/l angegeben.

Die Serumkonzentration des freien Östriols unterliegt einem fetomaternal regulierten, circadianen Biorhythmus (GOEBEL und KUSS, 1974; RECK et al., 1979) mit individuellen Tagesschwankungen von 10 - 30%.

Neben dem radioimmunologischen fE_3 -Nachweis im Plasma, konnte freies Östriol im Fruchtwasser (SCHINDLER und HERRMANN, 1966) und vor allem konjugiert im mütterlichen Urin in parallel ansteigender Konzentration als Östriol-16-glucuronid bestimmt werden (WEISS et al., 1975).

Trotz unterschiedlicher Bewertung der klinischen Zuverlässigkeit, konnte sich in der Routinediagnostik moderner Geburtshilfe, insbesondere zur individuellen Beurteilung der fetoplacentaren Funktion bei Risikoschwangeren, die in vitro- fE_3 -Serienbestimmung im Urin sowie im Plasma in der Spätschwangerschaft als Placenta-Index bewähren.

Da die höher konzentrierte und methodisch weniger problematisch erfassbare Östriolausscheidung im Schwangerenurin Gegenstand zahlreicher, weit verbreiteter Testmethoden war, liegen inzwischen doch umfangreiche Untersuchungen zur direkten Bestimmung des freien Östriolspiegels durch einfache und zuverlässige Radioimmunoassay-Methoden im Plasma vor (FRANDSEN et al., 1970; BEICHER und BRAUN, 1972; KLOPPER, 1972; GOEBEL und KUSS, 1973; GOEBELSMANN et al., 1973;

LUNDY et al., 1973; OSTERGARD, 1973). Bei ungestörter renaler Ausscheidung ist die fE_3 -Plasmakonzentration positiv mit der fE_3 -Urinausscheidung korreliert.

Eine signifikant erniedrigte Östriol-Urinausscheidung der Schwangeren wurde vor allem bei einer Placentainsuffizienz bzw. fetoplacenterer Dysfunktion (EPH-Gestose, Übertragung, rh-Inkompatibilität, Diabetes mellitus), bei Abortus imminens sowie bei fetaler Nebennierenrinden-Insuffizienz beobachtet, desweiteren bei Nephro- und Hepatopathie, bei anencephalen Mißbildungen und akzidentell bei der Applikation bestimmter Medikamente.

Im mütterlichen Serum war die freie Östriolkonzentration (bei Verlaufskontrollen) erwartungsgemäß bei jenen Schwangerschaften deutlich erniedrigt, die ebenfalls durch eine Placentainsuffizienz kompliziert waren (TULCHINSKY und ABRAHAM, 1971; KÜNZIG und GEIGER, 1974; MILNER und RICHARDS, 1974).

3.3 Proteohormone

Während der Schwangerschaft werden spezifisch vom Syncytiotrophoblasten der Humanplacenta die beiden Gonadotropine Human Chorionic Gonadotropin (hCG) und Human Chorionic Somatomammotropin (hCS = hPL) aus mütterlichen Aminosäuren de novo synthetisiert und als die mengenmäßig und physiologisch wichtigsten Proteohormone sezerniert (THOMSEN und WILLEMSSEN, 1959; PAGE, 1960; MARSHALL et al., 1968). Ihr Nachweis kann sowohl im mütterlichen und fetalen Serum als auch im Fruchtwasser sowie im Schwangerenurin bei parallelem Verlauf der Konzentrationskurven erfolgen (ALBERT und BERKSON, 1951; HASKINS und SHERMAN, 1952; DICZFALUZY und TROEN, 1961; MISHELL et al., 1963; MCCARTHY et al., 1964; KAPLAN und GRUMBACH, 1965; GOLDSTEIN et al., 1969; JAFFE et al., 1969; KELLER et al., 1970; LETCHWORTH et al., 1971; REUTER et al., 1973; HOBBS und BERKOWITZ, 1978).

Insbesondere gilt der hCS-Serumspiegel als wichtiger Indikator für den Zustand des Feten während der Schwangerschaft (Literaturübersicht bei GITSCH et al., 1973; MELCHERT, 1976; GRANAT et al., 1977).

Nach neueren Untersuchungen besitzen beide Proteohormone, primär durch ihre biologische Aktivität definiert, eine lokale immunprotektive Funktion innerhalb der schwangerschaftserhaltenden, direkten Immunsuppression (inhibierender Effekt auf die maternale Lymphocytenanttransformation *in vitro*) an der intrauterin implantierten, antigenen Trophoblastoberfläche (KAYE und JONES, 1971; ADCOCK et al., 1973; CERNI et al., 1977; KREIENBERG et al., 1979).

3.3.1 Human Chorionic Gonadotropin, freie β -Untereinheit

Das native Human Chorionic Gonadotropin (hCG), ein placentarer "ancestraler" Glycoprotein-Komplex mit einem Molekulargewicht zwischen 37.000 - 59.000 besteht präparatorisch jeweils aus einer charakterisierten und radioimmunologisch getrennt nachweisbaren α - und einer β -Untereinheit mit Molekulargewichten der Peptidketten von 14.900 - 20.000 bzw. 23.000 - 30.000 (BAHL et al., 1972; BELLISARIO et al., 1973). Die Bindung beider dissoziierbarer subunits erfolgt nicht kovalent. Die für sich alleine biologisch nicht aktiven subunits werden, bei hoher Affinität zueinander, getrennt synthetisiert (RAYFORD et al., 1972).

Das humane hCG-Glycoprotein weist eine Mikroheterogenität auf, die sich in mindestens 6 verschiedene Isohormone unterschiedlicher biologischer Aktivität unterscheiden läßt. Die β -subunit wird als der eigentliche Sitz der Mikroheterogenität diskutiert.

Der Kohlenhydratanteil des endogenen hCG-Glycoproteins ist mit etwa 30 - 33% entsprechend hoch (BELLISARIO et al., 1973). Der labil gebundene Neuraminsäure-Gehalt liegt bei 12%. Die Neuraminsäure ist vermutlich für die biologische Halbwertszeit *in situ* und damit für die Aktivitätsdauer des Proteohormons im Serum verantwortlich.

In der Diskussion der physiologischen Bedeutung des nativen hCG für die Schwangerschaft wird, neben dem luteotropen und immunsuppressiven Wirkungsaspekt, die chemische Primärwirkung bei der Stimulation der Steroidhormonproduktion als weiterer Teilaspekt hervorgehoben. Tierexperimentelle Studien lassen sowohl auf eine Stimulierung des

pankreatischen β -Zellapparates als auch eine Beeinflussung des zellulären Kohlenhydratstoffwechsels des mütterlichen Organismus (glycolytische Aktivität) schließen.

Der humane hCG-Hormonkomplex entspricht in seiner spezifischen biologischen Aktivität dem luteinisierenden Hormon (LH). Es bilden immunchemisch beide β -subunits eine partielle (inkomplette) Antigengemeinschaft.

In den ersten Schwangerschaftswochen, etwa ab dem 10. Tag p.c., induziert die endogene hCG-Freisetzung des Syncytiotrophoblasten eine schwangerschaftserhaltende Progesteron-Sekretion zunächst vornehmlich (60%) aus dem funktionstüchtig persistierenden Corpus luteum graviditatis. Nach dem 35. - 40. Tag p.c. soll bei weiterem hCG-Konzentrationsanstieg die Progesteron-Biosynthese vom Trophoblasten autonom übernommen werden (TULSKY und KOFF, 1957). Nach DICZFALUSY (1953) und TROEN (1961) aktiviert das hCG-Glycoprotein während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters Enzymsysteme der placentaren Steroid-Biosynthese, insbesondere die aromatisierenden Enzymsysteme der Östriol-Biosynthese im Trophoblasten. Auch die Produktion schwangerschaftsassoziierter Proteine erscheint durch hCG stimulierbar.

Die freie β -subunit des quaternären Trophoblasten-hCG wird als Monomer aus etwa 150 Aminosäuren mit 5 Oligosaccharid-Ketten unterschiedlicher Länge und Verzweigung synthetisiert, wobei 32 terminale Aminosäuren die hormonspezifische hCG-Aktivität determiniert aufrechterhalten. Zwei freie Aminogruppen gelten als der Ort der Rezeptor-Hormon-Interaktion (Literaturübersicht bei GRAESSLIN, 1979).

Die maximale Plasmakonzentration des freien β -hCG ist, ähnlich wie die des nativen hCG-Komplexes, zwischen der 8. - 12. SSW p.m. (50. - 100. Tag p.o.) mit etwa 200 $\mu\text{g/l}$ erreicht. Im zweiten und dritten Trimester folgt ein progredientes Abfallen des Plasmaspiegels auf ein Niveau von etwa 10% der anfänglichen Maximalkonzentration. Der Anteil der β -Untereinheit am nativen hCG beträgt zunächst 2 - 3%, sinkt aber in der Folgezeit unter 1,5%.

Die klinische Bedeutung radioimmunologischer Bestimmungen der β -hCG

im Serum liegt zu einem als "Tumormarker" in der Diagnostik und Verlaufskontrolle trophoblastischer Tumoren und nicht-trophoblastischer Carcinome, zu anderen in der Kombination mit der Messung der α -Untereinheit zur Bestimmung des Gestationsalters, einer Extra-uterin gravidität sowie zur quantitativen Verlaufskontrolle in der gefährdeten Schwangerschaft.

3.3.2 Human Chorionic Somatomammotropin

Aus der Humanplacenta wurde, neben dem seit 1927 bekannten hCG, ein weiteres Proteohormon, das "Human Chorionic Somatomammotropin" (LI et al., 1968), erstmals durch ITO und HIGASHI (1961) als eine Substanz prolactinähnlicher Wirkung isoliert und von JOSIMOVICH und MacLAREN (1962) als "Human Placental Lactogen (HPL)" im Schwangerschaftsblut charakterisiert. Im weiteren wurde dieses Proteohormon als "Chorionic Growth Hormone-Prolactin (CGP)" (KAPLAN und GRUMBACH, 1964, 1965), als "Purified Placental Protein (Human) (PPP)" (FLORINI et al., 1966) bzw. als "pregnancy-associated plasma protein D (PAPP D)" (LIN et al., 1974) bezeichnet.

Die autonome Biosynthese des hCS findet ohne circadiane Konzentrationsschwankungen ausschließlich im Cytoplasma des Syncytiotrophoblasten der Humanplacenta statt (SCIARRA et al., 1963; KAPLAN, 1964; BECK und DAUGHADAY, 1967; GUDSON und YEN, 1967; SUWA und FRIESEN, 1969; SAMAAN et al., 1971; SPELLACY et al., 1971; HARTOG, 1972; PAYLIO et al., 1972; TATRA et al., 1976).

JOSIMOVICH und ATWOOD (1964) beschrieben eine hCS-Gewebskonzentration in der Humanplacenta von etwa 0,5 - 5 mmol/kg. Die tägliche Syntheserate des Proteohormons liegt in der 11. SSW etwa bei 0,025 g, im dritten Schwangerschaftstrimenon in der Größenordnung von 1 - 3 g (SPELLACY et al., 1966; KAPLAN et al., 1968).

Die einkettige monomere Konformation des spezifischen hCS-Polypeptids aus 191 Aminosäuren weist ein Molekulargewicht von 21.600 - 23.000 auf, wohingegen bei Untersuchungen mit inkubiertem Placentagewebe aus der Frühschwangerschaft ausschließlich ein hCS-Polymer

von über 100.000 mit entsprechend 3 oder mehr Komponenten gebildet werden soll (BECK und DAUGHADAY, 1967; FRIESEN et al., 1969; NERI et al., 1970; SHERWOOD et al., 1971; LI et al., 1971, 1973; GEIGER, 1974).

Zum hypophysären Wachstumshormon STH besteht durch 4 Molekülab-schnitte homologer Aminosäure-Sequenzen eine enge strukturelle und immunologische Verwandtschaft (JOSIMOVICH und MacLAREN, 1962; JOSIMOVICH et al., 1963; FRIESEN, 1965; SHERWOOD et al., 1971).

Bei der Diskussion der biologischen Bedeutung des hCS sind die dem Prolactin analoge lactotrope (Unterstützung der luteotropen hCG-Wirkung als "Cofaktor" bei der Lactogenese) und mammatrope (Mammogenese), die somatotrope (Wirkungssteigerung des hCG und STH) sowie die lipolytisch-diabetogene Aktivität vor allem in tier-experimentellen Studien als derzeit erfaßbare Wirkungen hervorgehoben worden (JOSIMOVICH und MacLAREN, 1962; JOSIMOVICH et al., 1963; JOSIMOVICH und ATWOOD, 1964; JOSIMOVICH, 1966; FLORINI et al., 1966; LETCHWORTH, 1976; HOBBS und BERKOWITZ, 1978). Neben der Mammogenese soll auch die Steroidbiosynthese in der Placenta mit-gesteuert werden.

Wie bei den Steroiden der Humanplacenta besteht die wesentliche hCS-Funktion als "metabolisches Schwangerschaftshormon" (KYANK und DÄSSLER, 1977) in langandauernden anabolen und katabolen Effekten, d.h. in der verstärkten lipolytischen Bereitstellung "energiebin-dender" freier Fettsäuren für den mütterlichen Energiestoffwech-sel. Damit ist eine optimale schwangerschaftsspezifische Adaptation des mütterlichen Organismus zugunsten einer erhöhten fetalen Utili-sation energiereicher Substrate, wie Glucose, gegeben.

Neueren Überlegungen zur fetalen Energiegewinnung folgend (Über-sicht bei KYANK und DÄSSLER, 1977), reguliert das hCS ebenfalls die Biosynthese und Sekretion freier Fettsäuren im Placentagewebe.

Im mütterlichen Glucose-Stoffwechsel wirkt das hCS zum einen insu-linotrop synergistisch mit dem STH als Insulin-Antagonist, zum an-deren (fraglich) auch kontrainsulinär, wobei sich, insbesondere bei diabetischer Stoffwechsellaage der Schwangeren, die periphere Blut-glucose-Konzentration umgekehrt proportional zum hCS-Serumspiegel

verhält (JOSIMOVICH und ATWOOD, 1964; BECK und DAUGHADAY, 1967; SAMAN et al., 1968; KALKHOFF et al., 1969; SPELLACY et al., 1971; CARRINGTON, 1973; PERSSON et al., 1973; GASPARD et al., 1974; SURMACZYNSKA et al., 1974; WIESE et al., 1974). Die Glucoseempfindlichkeit der pankreatischen β -Zellen ist dabei erhöht.

Ein weiterer hCS-Synergismus wurde in der positiven Stickstoff-Bilanz in graviditate gesehen. Eine erythropoetische hCS-Wirkung wird gleichfalls diskutiert, wie eine immunsuppressive.

Nach verschiedenen radioimmunologischen Untersuchungen (KELLER et al., 1970; SINGER et al., 1970; LETCHWORTH und CHARD, 1971; BERLE, 1972, 1974; NIVEN et al., 1972; BERLE et al., 1973; LINDBERG und NILSSON, 1973; GEIGER, 1974; VAITUKAITIS, 1974; MELCHERT, 1976; TOWLER et al., 1976) beträgt bei Normalschwangeren, etwa zum Zeitpunkt der Umstellung der Progesteron-Biosynthese vom Corpus luteum graviditatis auf die Placenta, die periphere hCS-Serumkonzentration in der 10. SSW etwa 4 - 8 nmol/l, wonach bei kontinuierlichem Spiegelanstieg hCS-Maximalwerte methodenabhängig zwischen 260 - 510 nmol/l in der 36. - 38. SSW bei großem, asymmetrischen Normalbereich erreicht werden.

Zur 40. SSW hin sinkt umstrittenermaßen der hCS-Serumspiegel zwischen 2 - 30% im Normalbereich kontinuierlich ab.

MELCHERT (1976) findet einen altersbedingten Unterschied in der Häufigkeit niedriger und hoher hCS-Serumkonzentrationen. Weiterhin wies der Autor einen positiven Zusammenhang zwischen der hCS-Konzentration im Serum und der Östriolkonzentration im 24-Stunden-Urin nach.

Nach der "solid-phase"-Methode von SPELLACY et al. (1971) und SPELLACY (1974) sowie nach ergänzenden Ergebnissen mit der Alkoholfällungsmethode von MELCHERT (1976) liegt ab der 30. - 35. SSW eine "fetale Gefahrenzone" (fetal-distress-/fetal-danger-zone) mit erhöhtem fetalen Risiko (higher risk pregnancy) unterhalb einer mütterlichen hCS-Serumkonzentration von etwa 140 nmol/l vor. Der Konzentrationsgrenzbereich zwischen 140 - 180 nmol/l wird, wegen einer möglichen Gefährdung des Feten, als "Kontrollzone" definiert.

Bei allen prototypischen Komplikationen einer Placentainsuffizienz in der Früh- und Spätschwangerschaft konnten erniedrigte placentare Syntheseraten des "placentaren Stress-Hormons" (YLIKORKALA, 1973) beschrieben werden (BELLMANN und LANG, 1973; BERLE, 1973; YLIKORKALA et al., 1975; MELCHERT, 1976; VORSTER et al., 1977).

SAXENA et al. (1969), KELLER et al., (1971), MELCHERT (1976) sowie ZANDER und NITSCH (1977) unterstrichen übereinstimmend die zuverlässige prognostische Wertigkeit der hCS-Serumbestimmung bei placentarer Dysfunktion in der Frühschwangerschaft, insbesondere aber zur Prognose von Schwangerschaften mit drohendem Abort (NIVEN et al., 1972).

3.4 Schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glycoprotein

Ergänzend zu den placentaspezifischen Gewebsproteinen (PP) bzw. schwangerschafts-assoziierten Plasmaproteinen (PAPP) wurde sowohl in der Humanplacenta (im Cytoplasma und in den Nuclei des Syncytiotrophoblasten) als auch in der β_1 -Serumelektrophorese-Fraktion, im Urin, im Fruchtwasser sowie im Colostrum schwangerer Frauen ein placentaspezifisches Glycoprotein (SP_1 , PS&G) quantitativ isoliert und physikalisch-chemisch charakterisiert (TATARINOV und MASYUKEVICH, 1970; BOHN, 1971, 1972, 1976; LIN et al., 1974). Eine immunoelektrophoretische Heterogenität des humanen SP_1 -Glycoproteins wird diskutiert.

LIN et al. (1976) sowie TATARINOV und SOKOLOV (1977) beschrieben das Schwangerschaftsprotein SP_1 als identisch mit dem "pregnancy-associated plasma protein C (PAPP C)" bzw. "trophoblast-specific β_1 -glycoprotein (TSG)", das nur unter der Schwangerschaft, ekto- pisch bei malignen Trophoblast- und testiculären Tumoren und bei anderen neoplastischen Tumoren als "Tumormarker" im Serum meßbar ist (BOHN, 1972; ELVERS et al., 1980; INABA et al., 1980).

Nach BOHN (1975), BOHN und KRAUS (1976), LIN und HALBERT (1976), HORNE et al. (1976) und TEMPFER et al. (1977) vollzieht sich die Biosynthese des SP_1 ausschließlich im Syncytiotrophoblasten (Zotten-

epithel), die Sekretion erfolgt in den intervillösen Raum.

Neben dieser immunchemischen Lokalisation im Zottenepithel, war das SP₁ auch im Stroma des Syncytiotrophoblasten direkt immunfluoreszenztechnisch nachweisbar (TATARINOV et al., 1976).

Das Molekulargewicht der Neuraminsäure-haltigen SP₁-Peptidkette beträgt nach LIN et al. (1974), BOHN (1974) und BOHN et al. (1976) etwa 90.000 mit einem hohen Kohlenhydratanteil von etwa 28 - 29%.

Klinisch anwendungsorientiert berichteten LIN et al. (1974), TATRA et al. (1974), BOHN et al. (1976), TOWER et al. (1976), GORDON et al. (1977), TATRA und SCHEIBER (1978), KAMINSKA et al. (1979) und PLUTA et al. (1979) bei normalem Schwangerschaftsverlauf von einem kontinuierlichen Anstieg der relativ hohen SP₁-Serumkonzentration im peripheren mütterlichen Blut, in Abhängigkeit vom Gestationsalter, bis zu einem Plateau ab der 36. - 37. SSW mit 50 - 250 mg/l.

Bei der Diskussion der biologischen Funktion des SP₁ sind die schwangerschaftserhaltende, direkte immunsuppressive Wirkung auf das celluläre mütterliche Immunsystem (maternale Lymphocytentransformationshemmung in vitro) im antigenen Trophoblasten sowie die lokale Schutzfunktion im Zusammenhang mit den placentaspezifischen Proteohormonen noch Gegenstand intensiver immunbiologischer Modelluntersuchungen (KOMETANI und BEHRMANN, 1971; BOHN und RONNEBERGER, 1973; BOHN und WEINMANN, 1974, 1976; BOHN 1974, 1978; CERNI et al., 1977; MANDELIN et al., 1978).

Das SP₁ besitzt biochemisch keine hormonale Eigenschaften. Den autoradiographischen Geldiffusions-Untersuchungen von BOHN und KRANZ (1973) und BOHN (1974) über die Bindung von Steroidhormonen an schwangerschafts-assoziierte Proteine folgend, besitzt das SP₁-Globulin eine, wenn auch schwache Affinität zu Steroidhormonen. Neben diesem steroidbindenden Funktionsaspekt (Bindung/Transport) des SP₁ im uteroplacentaren Steroidstoffwechsel, weist es weiterhin eine Beziehung zum mütterlichen Kohlenhydrat- und Eisenstoffwechsel auf (TATRA et al., 1976).

Eine biochemische Identität mit der placentaren 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase wurde als höchst unwahrscheinlich abgelehnt.

II. MATERIAL UND METHODEN

Teil A Materialien

1. Klinisches Untersuchungsgut und Datenerfassung

Die Gesamtheit der untersuchten Schwangerschaften und Geburten entstammten der geburtshilflich-klinischen Dokumentation (freie und strukturierte Krankenblätter; Anhang 1.) der Universitätsklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. V. Friedberg).

1.1 Geburtenkollektiv

Mittels eines eigenen computergerechten Datenerhebungsbogens zum klinischen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf wurden die Daten von 82 Entbindungen primär dokumentiert (Anhang 2. A - D).

Erhoben wurden Daten zum Schwangerschafts- und Geburtsverlauf (spezielle Anamnese, Epikrise) sowie Neugeborenen-spezifische Angaben. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von November 1979 bis Januar 1980.

Bei 77 Entbindungen konnten aufgrund hinreichender klinischer Primärdokumentation die genannten trophoblastenabhängigen Serumparameter laborchemisch erfaßt und vergleichend untersucht werden.

Das Durchschnittsalter der Schwangeren betrug z. Zt. der Klinikaufnahme 27,0 Jahre (15 - 41 Jahre). Sämtliche Entbindungen erfolgten unter geburtsmedizinischer Überwachung mit vorausgegangenen ambulanten Vorsorgekontrollen und/oder stationären Interventionen.

Die Entbindungen wurden nach Maßgabe des nachstehenden klinisch orientierten Einschlußkataloges hinsichtlich "normaler (regelmäßiger) Geburt" sowie "Geburt bei EPH-Gestose" definiert betrachtet.

Von der weit gefaßten gestotischen Fallgruppierung wurden die rein "regelwidrigen Geburten" als Risiko-geburten bzw. als Geburten mit erhöhtem Risiko in der Perinatalperiode unterschieden.

1.1.1 Klinischer Einschlußkatalog

(Datenerhebungsbogen; Anhang 2. A - D) zur regelhaften Schwangerschaft und Geburt

Normalschwangerschaft (A)

- (a) Schwangerschaftsdauer:
266 - 294 Tage p.m.
(39. - 42. SSW p.m.; 37. - 40. SSW p.c.)
- (b) Einlingsschwangerschaft
- (c) Klinisch unauffälliger Verlauf:
 - kein Abortus
 - keine rh-Dissonanz
 - keine manifeste Stoffwechsel- bzw. Organ(system)erkrankung
 - keine EPH-Gestose-Symptome

Normale Geburt (B, C)

- (a) Hinterhauptslage
(bei regelrechtem Geburtsmechanismus)
- (b) afebrile Spontangeburt, lebend
(nach Normalschwangerschaft)
- (c) - rechtzeitig Blasensprung bzw. Blase geburtseinleitend gesprengt
- vorzeitiger Blasensprung in der 39. - 42. SSW p.m.
- (d) klares Fruchtwasser
- (e) Gesamt-Geburtsdauer $\leq$ 12 h;
 - Dauer der Austreibungsperiode $\leq$ 60 min
 - Dauer der Placentalösung $\leq$ 20 min

- (f) - Geburtsgewicht > 2499 g
 - Placentagewicht > 300 g
- (g) typische(r) Placentasitz und -form
- (h) klinisch unauffälliges Neugeborenes bei " U 1 "
 - somatisch reif-eutroph
 - keine Dysmorphien
- (i) Asphyxie-Index (APGAR-Score)
 (1.), 5., (10.) min postpartum: 8 - 10

Der (präpathologische) Einfluß mütterlicher Trink- bzw. Rauchgewohnheiten auf den klinischen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf konnte nicht analysiert werden. Ebenso blieben peripartale Pharmakotherapien der Schwangeren als eventuelle diaplacentare Störvariablen (Inhibitoren) ungeprüft.

Klinische Kategorie der Geburt	Fallzahl	(%)
- normal (regelhaft)	30	39,0
- regelwidrig	32	41,5
- bei EPH-Gestose	15	19,5
Entbindungen, gesamt	77	100,0

1.1.2 Normale (regelhafte) Geburt

30 termingerechte Einlings-Entbindungen wurden hinsichtlich des klinisch kontrollierten Schwangerschafts- sowie des überwachten Geburtsverlaufes bei regelrechtem Geburtsmechanismus per definitionem als "normale/regelhafte Geburten" klassifiziert. Klinische Minus- oder Plusdiskrepanzen lagen in den zuvor deklarierten Zulässigkeitsbereichen.

Bei allen Geburten konnte postpartal Nabelschnurmischblut (NMB), bei 11 Normalgeburten konnte sowohl peripheres mütterliches Blut (MB) unter und 4 Tage nach der Geburt als auch arterialisiertes Nabelschnurblut (ANB) gewonnen werden.

1.1.3 Regelwidrige Geburt

Anhand der klinischen Klassifikations-Variablen des Einschlußkataloges wurden die zwar als regelwidrig von den Normalbefunden abweichenden, aber in der Regel nicht primär als pathologisch i.e.S. zu wertenden atypischen Geburtsverläufe ausgeschlossen und bei 32 Risikofällen untersucht (Tab. 2).

Bei 9 Entbindungen zeigte sich eine unterschiedliche Konstellation des Rhesus-Faktorensystems von Mutter und Kind. Davon waren 2 Fälle mit normalem Geburtsverlauf und 7 Fälle der Klassifikation "regelwidrige Geburt" oder "Geburt bei EPH-Gestose" zuzuordnen. Der direkte COOMBS'-Test war durch mütterliche rh-Sensibilisierung in einem Falle positiv.

In keinem Falle von rh-Dissonanz kam es zur serologischen Inkompatibilität resp. zum Morbus haemolyticus neonatorum.

1.1.4 Geburt bei EPH-Gestose

Definitionsgemäß lag ein EPH-Syndrom (Spätgestose) bei 15 Entbindungen als schwangerschaftsspezifische Komplikation mit unspezifischen Reaktionen vor (Tab. 3). Dabei konnte nicht zwischen pathogenetisch primärer (essentieller), schwangerschaftsbedingter und präexistenter renocardiovaskulärer Spätgestose-Symptomatik im Sinne einer "Pfropfgestose" unterschieden werden.

Die symptomatische Einteilung des klinischen Stadiums der Spätgestose (> 28. SSW p.m.) erfolgte retrospektiv nach den 3 Kardinalsymptomen "edema", "proteinurea" und "hypertension".

Tab. 2: Regelwidrige Geburt

geburtshilfliche Regelwidrigkeit	n	Zahl der Serumproben	
		MB , ANB	NMB
- Zwillingsgeburt	2 (2,6%)	-	4
- Frühgeburt	12 (15,6%)		
geburtshilflicher Definition (< 266 Tage p.m.)		-	10
pädiatrischer Definition (< 259 Tage p.m.)		1	2
- Übertragung	2 (2,6%)		
zeitliche absolute Übertragung (> 294 Tage p.m.)		1	1
Überreife-Syndrom bei relativer Übertragung		-	1
- protrahierter Geburts- verlauf (> 12 h)	10 (12,9%)	1	10
- Lageanomalie; Placenta adhaerens	4 (5,2%)	1	4
- rh-Dissonanz	9 (11,7%)	3	9
gesamt	39	7	41

Schwangerschaftsödeme (E)

- : - lokalisiert (prätibial, malleolar)
- generalisiert (Hände, Gesicht)

Schwangerschaftsproteinurie (P)

pathologische glomeruläre
Proteinurie

: > 300 mg/24 h

("semiquantitative" Methode
nach ESBACH-HAYWARD)

Arterielle Schwangerschafts-
hypertonie (H)

(hypertensive disorders in
pregnancy)

- grenzwertig
MAP-2-Wert = 103 - 117 mm Hg
(13,8 - 15,6 kPa)
systolisch 140 - 160 mm Hg
(18,7 - 21,3 kPa)
diastolisch 85 - 96 mm Hg
(11,3 - 12,7 kPa)
- symptomatisch
MAP-2-Wert > 117 mm Hg
(> 15,6 kPa)
systolisch > 160 mm Hg
(> 21,3 kPa)
diastolisch > 95 mm Hg
(> 12,7 kPa)

Da die geringe Fallzahl keine graduelle Gewichtung der gestotischen Symptomentrias erlaubte, wurde in die beiden Gruppen mit "mono-symptomatischer" und "polysymptomatischer" EPH-Gestose unterteilt (KUHN, 1977).

In keinem Falle trat klinisch das Stadium eklamptischer Anfälle (konvulsives Stadium) als schwerste Komplikation auf.

Tab. 3: Geburten bei EPH-Gestose

EPH-Syndrom	n	Zahl der Serumproben	
		MB , ANB	NMB
- monosymptomatisch	10 (12,9%)		
E		3	8
H		-	2
- polysymptomatisch	5 (6,5%)		
E + H		-	3
E + P + H		2	2
gesamt	15	5	15

1.2 Frühschwangerenkollektiv

Zur direkten radioimmunometrischen SP_1 -Bestimmung im mütterlichen Blut (als Schwangerschaftsfrühdagnostik) wurden 5 Sterilitätspatientinnen untersucht.

Therapeutisch wurden die Patientinnen mit primärer bzw. sekundärer Amenorrhoe in der poliklinischen Sterilitätssprechstunde der Universitätsfrauenklinik betreut.

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug zu dieser Zeit 30,0 Jahre.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von Mai bis Dezember 1980.

Bei 2 primär dokumentierten Sterilitätspatientinnen (mit biphasischem anovulatorischem Menstruationszyklus) trat während des Beobachtungszeitraumes eine Konzeption mit ausgetragener Schwangerschaft und zeitgerechter Entbindung ein:

L. St. : keine gonadotrope Hormontherapie

R. Z. : Therapie mit Human Menopausal Gonadotropin und
Human Chorionic Gonadotropin (hMG-hCG-Kur)

Bei 3 Patientinnen dauerte die Amenorrhoe an. Sie wurden als Kontrollkollektiv zur Festlegung der unteren Nachweisempfindlichkeit des verwendeten Forschungs-RIA-SP₁-Testkits betrachtet.

1.3 Spätschwangerenkollektiv

Von 325 Schwangerschaften, die ambulant oder stationär überwacht worden waren, wurden aus den "Protokollkarten für Freies Östriol/ (¹²⁵J)-RIA-Kit" der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie die Meßdaten routinemäßig durchgeführter radioimmunometrischer fE₃-Direktbestimmungen der 36. - 41. SSW p.m. primär dokumentiert.

Für die zugrundeliegende Fragestellung war es nicht erforderlich, klinische Daten zum Schwangerschafts- und Geburtsverlauf streng kontrolliert zu erheben. Lediglich wurde bei diesem selektierten Spätschwangerenkollektiv vorausgesetzt, daß klinisch kein Anhalt für ein Placentainsuffizienz-Syndrom mit prototypischer Komplikation gegeben war.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von 1979 bis 1980.

2. Probengewinnung

Bei 77 Entbindungen wurden ante-, sub- bzw. postpartal insgesamt 263 Vollblutproben gewonnen und das mütterliche bzw. fetale Serum vergleichend untersucht.

Zur Frühschwangerschaftsdiagnostik wurde bei 5 Patientinnen die SP_1 -Serumkonzentration von 175 Vollblutproben in Serie bestimmt.

Von 325 Spätschwangerschaften (36. - 41. SSW) waren 576 Vollblutproben zur routinemäßigen fE_3 -Bestimmung gelangt.

2.1 Probenahme

a) Mütterliches Blut

Bei Schwangeren wurde von der 30. SSW an routinemäßig durch Venenpunktion in der Armbeuge etwa 10 ml Vollblut mit einer Serum-Monovette als mütterliches Specimen (MB) gewonnen.

Mütterliches Blut, das von der 39. - 41. SSW entnommen wurde, ist als antepartales mütterliches Blut (MB a.p.) gekennzeichnet.

Zur Diagnostik einer Schwangerschaft wurde bei Sterilitätspatientinnen in Serie etwa 10 - 20 ml Vollblut als mütterliches Specimen entnommen.

Mütterliches Blut sub partum

Während der Austreibungsperiode, etwa 1 - 2 min nach dem Eintritt des führenden Teils des Geburtsobjektes in die Beckenmitte/-boden wurden durch Venenpunktion in der Armbeuge der Gebärenden etwa 10 ml peripheren Blutes mit einer Serum-Monovette als mütterliches Specimen (MB s.p.) entnommen.

Mütterliches Blut post partum

Nach 4 Tagen wurden der entsprechenden Wöchnerin erneut etwa 10 ml venösen Blutes durch Punktion als mütterliches Specimen (MB, p.p.) entnommen.

b) Fetales Blut

Arterialisiertes Nabelschnurblut

Aus der V. umbilicalis wurden vor dem Abklemmen der Nabelschnur unmittelbar zu Beginn der Nachgeburtsperiode etwa 10 ml arterialisierten Blutes mittels Serum-Monovette als fetales Specimen (ANB) entnommen.

Venös-arterialisiertes Nabelschnurmischblut

Durch manuelle Kompression der durchtrennten Nabelschnur wurde während der Nachgeburtsperiode aus den Aa. umbilicales und der V. umbilicalis etwa 10 ml arterio-venöses Mischblut als gepooltes fetales Specimen (NMB) gewonnen.

2.2 Probenvorbereitung und Probenaufbewahrung

Zur Gewinnung eines fibrinfreien Serumüberstandes wurden nach der Probenahme die mütterlichen und fetalen Vollblut-Specimen für 10 min bei 5000 x g und 0°C zentrifugiert.

Um grobe Analysenfehler zu vermeiden, kamen keine hämolytischen, ikterischen oder lipämischen Seren zur Verwendung.

Etwa 30 - 60 min nach der Entnahme wurde jede Serumprobe in mindestens 5 Aliquote zu 1,0 bzw. 0,5 ml Serum aufgeteilt und bis zur weiteren Probenverarbeitung im entsprechenden Testansatz bei 4°C bzw. -20°C aufbewahrt. Die Aliquote (0,5 ml) zur Bestimmung der katalytischen Aktivitätskonzentration der 17 β -HSD wurden mit 0,5 ml der Phosphatpuffer-Lösung A (protective agents) versetzt, um die Enzymaktivität bei 4°C unter stabilisierenden Bedingungen zu lagern.

Aliquote jener Serumproben, die eine hCS-Serumkonzentration von über 400 μ g/l erwarten ließen, wurden mit einem kommerziellen Diluenten aus Pferdeserum vorverdünnt; die mütterlichen Serumproben der SP₁-Konzentrationsbestimmung mit der Phosphatpuffer-Lösung A.

Die Aliquote wurden unmittelbar nach ihrer Gewinnung bis zur Verarbeitung aufbewahrt (maximale Dauer):

- 17 β -HSD	8 Wochen	(4°C / -20°C)
- fE ₃	2 Tage	(4°C)
- β -hCG	12 Wochen	(-20°C)
- hCS	2 Wochen	(4°C / -20°C)
- SP ₁	14 Monate	(-20°C)

3. Reagenzien und Lösungen für die Aktivitätsbestimmung der 17 β -HSD

a) Reagenzien

- Chemikalien:

Die analytisch verwendeten Chemikalien wurden vom Reinheitsgrad p.a. bezogen.

E. Merck (Darmstadt):

Kaliumhydrogenphosphat, di-Natriumhydrogenphosphat-12-hydrat, Glycerin, Äthanol absolut, Benzol, Chloroform, Cyclohexan, Essigsäureäthylester, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Titriplex III (Äthylendinitrilotetraessigsäure-Dinatriumsalz-Dihydrat), Salzsäure rauchend.

Boehringer Mannheim/Biochemica (Mannheim):

β -Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD⁺), freie Säure Grad I

Bio-Rad Laboratories (Richmond):

2-Mercaptoäthanol

Sigma Chemical Company (St. Louis):

Sucrose

- Szintillationslösungen:

Quickszint 294, phasenfreier Szintillator
für wässriges Probematerial,
für nicht-wässriges Probematerial; Zinsser (Frankfurt)

- DC-Fertigplatten:

DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (20 x 20 cm) mit
Konzentrierungszone (Schichtdicke 250 µm); E. Merck (Darmstadt)

- Östrogene:

Östron (3-Hydroxyöstratrien-(1,3,5(10)-on-(17));
E. Merck (Darmstadt)

Östradiol-17ß (Östratrien-(1,3,5(10)-diol-(3,17ß));
Sigma Chemical Company (St. Louis)

6,7(n)-³H-Östradiol-17ß (5 ml Benzol/Äthanol 9 : 1; spezifische
Aktivität 1,92 TBq/nmol);
New England Nuclear (Boston)

Alle Östrogen-Präparate wurden dünnschichtchromatographisch auf
ihre chemische Reinheit geprüft.

Eine Charge des ³H-markierten Östradiols-17ß wies in Abhängigkeit
vom Prüfungsansatz einen Reinheitsgrad von max. 80% auf, was je-
doch auf die gewählte ³H-Östradiol-Umsatzberechnung bei der Stan-
dard-Radioassay-Methode keinen Einfluß hatte.

b) Puffergemische

pH 7,4 (20°C)

Alle Puffergemische wurden mit Sartorius-Membranfilter (0,2) saug-
filtriert und in Polyäthylenflaschen bei 4°C aufbewahrt (Haltbar-
keit ca. 8 Wochen).

- (Standard)-Phosphatpuffer (nach SÖRENSEN)

Pufferlösung A (glycerol-phosphate buffer, working buffer):

100 mmol/l Kaliumdihydrogenphosphat/di-Natriumhydrogenphosphat
0,04 mmol/l Östradiol-17 β
400 mmol/l Glycerin
4 mmol/l Äthanol

Pufferlösung B:

50 mmol/l Kaliumdihydrogenphosphat/di-Natriumhydrogenphosphat
0,02 mmol/l Östradiol-17 β
200 mmol/l Glycerin
2 mmol/l Äthanol

- Tris(hydroxymethyl)aminomethan-Puffer (nach BATES und BOWER)

Pufferlösung C:

10 mmol/l Tris(hydroxymethyl)-aminomethan / Salzsäure
1 mmol/l Titriplex III (EDTA)
12 mmol/l 2-Mercaptoäthanol
250 mmol/l Sucrose

Pufferlösung D:

10 mmol/l Tris(hydroxymethyl)-aminomethan / Salzsäure
1 mmol/l Titriplex III (EDTA)
12 mmol/l 2-Mercaptoäthanol
200 mmol/l Glycerin

- Standard-Cosubstrat-Lösung (solution of cofactor)

0,48 mmol/l β -NAD H₂O ad 100 ml Phosphat-Pufferlösung B

- Standard-Tracer-Lösung (tracer solution)

37 MBq/6,7(n)-³H-Östradiol-17 β ad 100 ml Äthanol
($\hat{=}$ 1 mCi/100 ml)

4. Testbestecke für die Direktbestimmung von fE_3 , β -hCG, hCS und SP_1

Zur radioimmunometrischen Direktbestimmung wurden verwendet
(Lagerungstemperatur: $2 - 8^\circ\text{C}$):

- 1) β -hCG K (β -HCG-RIA 200)
für 2 x 100 Einzelbestimmungen
von I.R.E., Fleurus; Union Carbide RIA Deutschland (Düsseldorf)
- 2) Freies Östriol (^{125}J)-Radioimmunoassay,
Großkit für 1 x 200 Proben;
The Radiochemical Centre Ltd., Amersham (Amersham Buchler)
(Braunschweig)
- 3) Phadebas-hCS(hPL)-RIA,
Pharmacia Diagnostics (Uppsala)
- 4) RIA-gnost SP_1 -Testkit
(Forschungsassay),
Behringwerke (Marburg/Lahn)

5. Apparaturen

5.1 Geräte für die Aktivitätsbestimmung der 17β -HSD

- a) Volumendosierungs-Systeme
 - Vollpipetten und Meßpipetten
 - Einwegkapillarpipetten (Mikropipetten)
 - mechanische Pipette (Kolbenhubpipetten, Varipipetten)
 - mechanische Dosiergeräte (Dispensetten/Dilutoren)
- b) Waagen-Systeme
 - mechanische Analysenwaage; Sauter (Ebingen)
 - mechanische Präzisionswaage; Sartorius

c) pH-Meter-System

Digital-Präzisions-pH/mV-Meter; WTW

d) Trennsysteme (Zentrifugen)

- Minifuge 2; Heraeus-Christ (Osterode)
- Tegimenta-Ultrazentrifuge, Modell TGA-65;
Kontron International (Zürich)
- Zentrifuge, Modell J2-21; Beckman Instruments
(Irvine)

e) Mischsysteme (Vibrationsmischer)

- Retsch Mixer
- Rotary Mixer; Baird und Tatlock Limited-Analytic
- Magnetrührgerät IKA-Combimag Rch.;
Janke und Kunkel (Staufen i. Brg.)

f) Automaten-Systeme

- Scannersystem (komplett); Berthold (Wildbad)
 - a) Dünnschicht-Meßkopf mit 2π -Detektor mit
Zählrohr LB 6280 (Standardblendenvorsatz
36 x 2 mm)
 - b) Dünnschicht-Scanner II LB 2722-2 mit Steuereinschub
 - c) AEC-NIM-Strahlungsmeßplatz BF 201 mit Power Supply,
AMP-High-Voltage Unit und linearem Ratemeter
 - d) Vielkanalanalysator System BS 27/N
(im Multi-Channel-Scating-Betrieb)
 - e) Kompensations-Linienschreiber BF 922
- Liquid-Scintillation System; Beckman Instruments
(Irvine)
 - a) Multi-Sample/Multi-Channel Beta Spectrometer LS 7500,
for quantifying radioactive beta emitters
 - b) Teletype, Modell 43

g) Sonstige Geräte

- Universal-UV-Lampe, Typ TL-900; Camag (Berlin)
- Sartorius-Membranfiltrationsgerät, Typ SM 16308;
Sartorius Membranfilter (Göttingen)

- Dispergiergerät Ultra-Turrax IKA;
Janke und Kunkel (Staufen i. Brg.)
- Homogenisator Potter; Braun

5.2 Geräte für die Direktbestimmung von fE_3 , $\beta\text{-hCG}$, hCS und SP_1

- a) Volumendosierungs-Systeme
- b) Trennsysteme (Zentrifugen)
 - Minifuge 2 ; Heraeus-Christ (Osterode)
 - Cryofuge 6-6; Diagnoserotor 5200; Heraeus-Christ (Osterode)
- c) Mischsysteme (Vibrationsmischer)
 - Retsch Mixer
 - Multi-Tube Vortexer, Modell 2601;
Scientific Manufacturing Industries (Emeryville)
 - Rotary Mixer; Baird und Tatlock Limited-Analytic
 - RIA-Rotor (25 rpm), Analytic Rotary Mixer
- d) Automaten-Systeme
 - Bohrloch-Scintillationszähler; Searle Analytic Inc.
(Uithoorn)
Modell 1175 Automatic R, Gamma System

Teil B Analytische Methoden

1. Verwendete Nomenklatur und Einheiten

1.1 Abkürzungen

Im wesentlichen wurden die nachstehenden allgemeinen wie speziellen (bio-)chemischen, physikalischen, statistischen und klinischen Abkürzungen sowie Einheitenzeichen verwendet.

a	chemische Aktivität
A., Aa.	Arteria, Arteriae
AMP	Adenosin-5'-monophosphat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
Bq	radiologische Aktivität in Becquerel
Ci	Radioaktivität in Curie ($3,7 \times 10^{10}$ Zerfälle/s)
cpm	counts per minute (Impulse/60s)
CTG	Cardiotokographie
d	Zeit in Tagen
DC/DS-	Dünnschicht-
EC	internationale Enzymnummerierung und -klassifizierung
ER	endoplasmatisches Reticulum
g	Masse in Gramm
$n \times g$	$= 1,118 \times 10^{-5} \times \text{Radius in cm} \times (\text{rpm})^2$
°C	Temperatur in Grad Celsius
h	Zeit in Stunden
kat	katalytische Aktivität in Katal
K_m	MICHAELIS-Konstante
l	Volumen in Liter
m	Länge in Meter
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck (BD):

$$\frac{\text{BD}_{\text{systolisch}} + 2 \times \text{BD}_{\text{diastolisch}}}{3}$$

Max, max	Maximumwert , maximal
MG	Molekulargewicht (Dalton)
Min, min	Minimumwert , minimal
	Zeit in Minuten
mol	Stoffmenge ($6,023 \times 10^{23}$ Teilchen)
n	Anzahl der Beobachtungswerte
NAD(P)	Nicotinamid-adenin-Dinucleotid(phosphat)
Pa	Druck in Pascal
p.a.	pro analysi
p.c.	post conceptionem
pH	$= - \lg a_{H^+} \hat{=} - \lg / H_3O^3/$
p.m.	post menstruationem
p.o.	post ovulationem
p.p.	post partum
R	Faktor;
	Raumtemperatur ($22 \pm 5^\circ C$)
r	Korrelationskoeffizient
RIA	Radioimmunoassay
RNA	Ribonucleinsäure
rpm	revolutions per minute (Drehzahl/60s) (relative centrifuged force)
s	Zeit in Sekunden
s_x	einfache Standardabweichung
SI	Systeme International d' Unites
s.p.	sub partum
SSW	Schwangerschaftswoche
$t_{1/2}$	biologische Halbwertszeit (turnover time)
U	internationale Einheit der Enzymaktivität
V	elektrische Spannung in Volt
V., Vv.	Vena , Venae
v/v	Volumen bezogen auf Volumen
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
$\tilde{x}$	empirischer Medianwert
x_i	Einzelwert

1.2 SI - Einheiten

Primär sind alle Meßgrößenarten, deren Dimensionen und Einheiten gemäß den Empfehlungen der Deutschen Bundesärztekammer und Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Deutsches Ärzteblatt, Januar 1980) sowie der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (1972) dem internationalen Einheitensystem (SI) von 1960 und 1971 angeglichen worden (GUNDLACH und DILLMANN, 1977; STAMM, 1975).

Die Angaben von Konzentrationen, Größen und Einheiten wurden entsprechend der medizinischen Anwendungshinweise weitgehend denen der Klinischen Chemie und Radiologie angepaßt, wobei folgende SI-Umrechnungsbeziehungen zugrunde liegen:

Meßgrößenart	Abgeleitete SI-Einheit (Basiseinheit)
Radioaktivität (Bq)	1 Bq = 27,03 pCi (1 mCi = 37 MBq)
katalytische Aktivitäts- Konzentration (kat/l)	kat = mol/s 1 nkat/l = 0,06 U/l (1 U/l = 16,67 nkat/l)
Stoffmengen- konzentration Massen- konzentration	mol/l g/l
	$E_1 : 1 \text{ ng/ml} = 3,699 \text{ nmol/l}$ $E_2 : 1 \text{ ng/ml} = 3,671 \text{ nmol/l}$ $E_3 : 1 \text{ ng/ml} = 3,468 \text{ nmol/l}$ $\text{hCS} : 1 \text{ } \mu\text{g/ml} = 46,2 \text{ nmol/l}$

In Anlehnung an das square-brackets-preceding-System wurde das Isotopensymbol in / /-Klammer unmittelbar vor die entsprechende radioaktiv-markierte chemische Verbindung gesetzt.

2. Medizinstatistische Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte nach den Methoden der deskriptiven und analytischen Statistik (WALLIS und ROBERTS, 1956; CAMPBELL, 1967; MICHAELIS, 1980).

Die Verteilung der gewonnenen Meßdaten wird durch folgende Maßzahlen charakterisiert:

- empirischer Median ("Medianwert")	$\tilde{x}$
- arithmetisches Mittel ("Mittelwert")	$\bar{x}$
- empirische Standardabweichung	s_x
- Variationskoeffizient in Prozent	VK (%)

Die Auswertung der bivariaten Stichproben (x_1 , y_1) erfolgt mittels der Korrelations- und Regressionsrechnung.

2.1 Normal- und Referenzbereiche

Bei der Datenauswertung wurde vorausgesetzt, daß die Stichprobenverteilungen approximativ normalverteilt sind.

Als Kriterium, um die Veränderung eines untersuchten Parameters zu erfassen sowie vom definitorisch vorherrschenden Regelzustand zu trennen, wurden "Normalbereiche" und einschränkend "Referenzbereiche" fest-

gelegt.

Der Normalbereich (Normbereich) wurde als

Mittelwert $\bar{x}$ plus/minus zweifache Standardabweichung $2s_x$ angegeben.

War der Stichprobenumfang bei breiter biologischer Variabilität entsprechend klein, wurde zweckmäßigerweise ein Referenzbereich durch den

Mittelwert $\bar{x}$ plus/minus einfache Standardabweichung s_x bzw. durch die Nachweisempfindlichkeit der Assaymethode formuliert.

2.2 Spline-Approximation

Zur preset-processing-Berechnung der RIA-Serummeßdaten diente das Spline-Approximationsprogramm BF 5000/5300 RIA-Spline (Abb. 2) der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie.

3. Radiochemische Bestimmung der katalytischen 17 β -HSD-Enzymaktivität

3.1 Testansatz für Humanserum

Die Bestimmung der katalytischen Aktivität einer pyridin-coenzym-abhängigen Dehydrogenase, der placentaren 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase (E C 1.1.1.62), im Humanserum nach den radiochemischen Methoden von BREUER et al. (1968) und PLOTTI et al. (1972) konnten durch die Standard-Assaymethode von LÜBBERT und POLLW (1975) sowie LÜBBERT (1977) hinsichtlich der Genauigkeit und Praktikabilität entscheidend verbessert werden.

Diese radiochemische Standard-Assaymethode im Halbmikrobereich kam zur Anwendung, wobei hier einige Arbeitsschritte modifiziert wurden. Die definierten Meßbedingungen entsprachen dabei nicht den von IUB (1964) und IFCC (1974) als optimiert (30°C) deklarierten Bedingungen für enzymatische Analysen.

Analysebedingungen:

pH-Wert	7,4
Temperatur	37°C
Substrat-konzentration	22 μ mol Östradiol/l
Cosubstrat-konzentration	480 μ mol β -NAD/l

Die sehr instabile 17 β -HSD konnte durch eine 1:1 (v/v)-Mischung mit einer entsprechenden Phosphat-Pufferlösung (Glycerin, Äthanol und Östradiol-17 β) bei -20°, 4° und 20°C für mehr als 10 Tage derart stabilisiert werden (protective effect), daß eine exakte Serumaktivitäts-Bestimmung auch nach mehrtägiger Aufbewahrung gegeben war (JARABAK, 1969; LÜBBERT und FOLLOW, 1975; LÜBBERT, 1977).

Die Reaktionsgeschwindigkeit des Östradiol-Substratumsatzes war bei Zusatz von NAD gegenüber NADP wesentlich höher. Bei einer vorgegebenen Östradiol-Substratkonzentration von 22×10^{-6} mol/l sowie einer NAD-Cosubstratkonzentration von 480×10^{-6} mol/l ($\text{Östradiol} \gg K_m$; $\beta\text{-NAD} \gg K_m$) gilt formal reaktionskinetisch

$$v = k \cdot [\text{17}\beta\text{-HSD}]$$

3.1.1 Inkubationsbedingungen

Als Reaktionsgefäße dienten fortlaufend nummerierte Zentrifugengläser (12,5 ml) in die durch Serienpipettierung jeweils 0,1 ml äthanolische/6,7(n)-³H/Östradiol-17 β -Lösung, entsprechend 37 kBq, als Standard-Tracerlösung gefüllt wurde. In Raumluft wurde die Lösung zur Trockenen eingeeengt.

Jeweils 1 ml der zu untersuchenden Serum-Puffer-A-Probelösungen (0,5 ml Serum) wurden in die vorbehandelten Zentrifugengläser pipettiert und mit 0,1 ml Cosubstrat-Pufferlösung beschickt und vibrationsgemischt, so daß das Probe-/Reagenzendvolumen 1,1 ml betrug (Endkonzentration: Östradiol-17 β 0,022 mmol/l, β -NAD 0,480 mmol/l, Glycerin 200,0 mmol/l und Äthanol 2,0 mmol/l).

Die Inkubation erfolgte unter Raumluft bei 37°C (pH 7,4) im Schüttelwasserbad; die Inkubationsreaktion wurde nach genau 60 min durch rasche Abkühlung im Eisbad gestoppt. Mit 5 ml Benzol wurde die Inkubationsmischung unter Ausschütteln und mittels eines Vibrationsmixers über 2 min einmalig extrahiert.

Die organisch-benzolische Phase (oPh) wurde durch zentrifugieren über 5 min bei 5000 rpm von der wässrigen (wPh) scharf abgetrennt.

3,0 ml des benzolischen Überstandes wurden in ein zweites nummeriertes Zentrifugenglas überführt und anschließend im Wasserbad bei etwa 50°C unter N₂-Strom über mehrere Stunden zur Trockenen eingeengt.

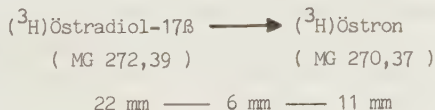
3.1.2 Dünnschicht-Chromatographie

Der trockene, wandhaftende Extraktückstand der organisch-benzolischen Phase wurde unter mehrmaligem Schütteln in jeweils 0,1 ml Chloroform aufgelöst, aufgenommen und auf DC-Fertigplatten 60 F₂₅₄ in einer Breite von 3 cm bandförmig in der Konzentrationszone aufgetragen und unter Warmluftstrom vorgetrocknet. Mit 0,1 ml Chloroform wurde nachgespült, ebenso aufgenommen, aufgebracht und vorgetrocknet.

Als Vergleichssubstanzen (Referenzen) diente nicht-markiertes Östradiol-17 β und Östron in äthanolischer Lösung, die kreisflächenförmig zwischen die zu messenden Auftragsbanden aufgebracht wurden. Alle DC-Auftragungen erfolgten mit Einmal-Mikropipetten (50 μ l).

In geschlossenen Normalkammern wurden die DC-Fertigplatten im Elutionssystem Cyclohexan/Essigsäureäthylester 1:1 (v/v) eindimensional einmal aufsteigend entwickelt. Die Laufzeit über eine ausreichende Trennstrecke von etwa 150 mm betrug etwa 30 min.

Nach der Lufttrocknung der Chromatogramme erfolgte unter kurzweiligem UV-Licht die Markierung der fluoreszierenden Positionen der Substanzflecke zur Bestimmung des R_f-Wertes von unmarkiertem und tritiummarkiertem Östradiol-17 β bzw. Östron. Bei guter Trennqualität ergab sich von der Startlinie (obere Begrenzung der Konzentrationszone) zur Elutionsmittelfront jeweils die typische Abfolge der phenolischen Steroide:



3.1.3 Ermittlung des Substratumsatzes

Die quantitative Bestimmung des enzymatisch umgesetzten tritium-markierten Östradiols-17 β über dessen Produkt ^3H /Östron erfolgte mittels eines kompletten Scannersystems mit digitaler Datenerfassung, Datenspeicherung und -verarbeitung sowie analoger Meßwertausgabe auf einen Linienschreiber und digitaler Ausgabe mit Peakflächenintegration (Dünnschicht-Scanner II mit Vielkanalanalysator und Linienschreiber).

Das DS-Scannersystem mit fensterlosem π -Detektor (Gasstrom-Proportionszähler) für weiche β -Strahlung arbeitete, unter Berücksichtigung der zu erwartenden geringen Radioaktivitäts-Zählausbeute und eines praktikablen Zeitaufwandes für den Probendurchsatz - nach Voruntersuchungen (Abb. 3) - , mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 300 mm/h bei einer Gesamtmeßzeit von etwa 120 min für 4 Chromatogrammbahnen (Kanalfortschaltzeit 10 s), einer Spannung der AMP.-H.V. Unit von 1200 - 4200 V und einer Ratemeter-Einstellung für 1000 counts/min.

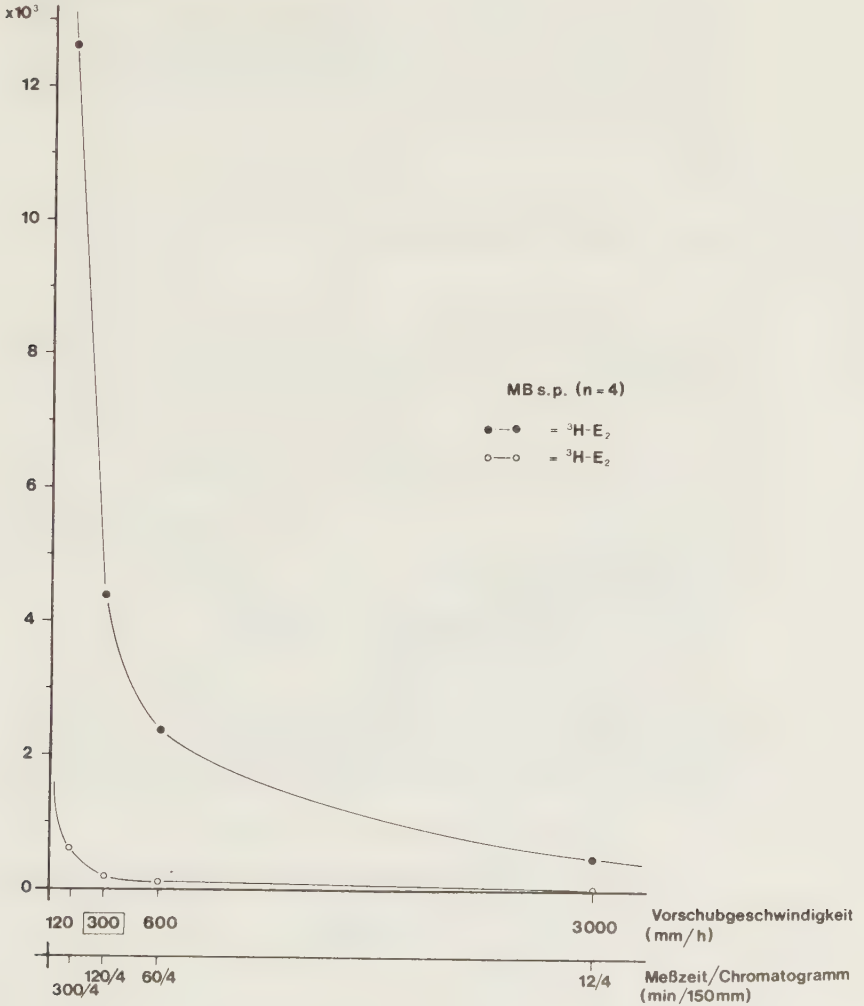
Dabei lag die DC-Chromatographieplatte mit der Schicht nach oben auf dem automatisch bewegten Meßschlitten, der die Chromatogrammbahnen unmittelbar unter dem Detektor mit flacher Blende vorbeiführte. Die Ausmessung der parallel entwickelten Chromatogrammbahnen erfolgte zweidimensional, wobei automatisch eine Bahn nach der anderen abgetastet wurde.

Die Impulse im Proportionszähler-Detektor wurden verstärkt und dem volltransistorisierten Strahlenmeßplatz mit nachgeschalteter Vielkanal-Registriereinrichtung (mit vollelektronischem Peak-Integrator) zugeführt.

Die typische Ratemeter-Kurve einer Chromatogrammbahn zeigte einen charakteristischen Impulspeak, der der Laufstrecke bzw. dem R_f -Wert der Chromatogrammbande für das authentische nicht-radioaktive Referenz-Östradiol entsprach. Die unmittelbar folgende zweite diskrete Peakformation war mit dem R_f -Wert für das authentische nicht-radioaktive Referenz-Östron identisch.

Abb. 3 : Peakintegral-bezogene Impulsausbeute von vorgegebenem und biokatalytisch zu Östron ($^3\text{H-E}_1$) umgesetztem Östradiol-17 β ($^3\text{H-E}_2$) in Abhängigkeit von der Vorschubgeschwindigkeit und Gesamtmeßzeit des Detektors im DS-Scannersystem

Impulse / Peakintegral



Bei geringer Radioaktivitäts-Ausbeute war zumindest für die Testansätze der mütterlichen Serumproben der Aktivitätsunterschied in den Ratemeter-Kurven zwischen dem Östradiol-17 β - und dem Östron-Peakintegral bei einem durchschnittlichen Verhältnis von ^3H -Östradiol : ^3H -Östron $\approx$ 22:1 relativ groß und die Schärfe der Trennbarkeit von Östradiol-Substrat und Östron-Produkt genügend.

Die quantitative Bestimmung eines Gesamtchromatogramms beinhaltete neben dem Ausdrucken sämtlicher gefüllter Kanäle sowie der digital integrierten Peakflächen (ohne Nulleffekt-Subtraktion), gegebenenfalls auch die analoge Datenausgabe auf einen Kompensations-Linienschreiber.

3.1.4 Berechnung der Aktivitätskonzentration

Der pro Chromatogrammbahn über die Ratemeter-Kurve bestimmte Integrationsbereich (region of interest) eines Östradiol- bzw. Östron-Peaks ergab für mütterliches Serum mittlere Impulsraten von etwa 4400 bzw. 200 counts, die anschließend durch Nulleffekt-Subtraktion mit 4,5 Impulsen pro Meßkanal korrigiert wurden.

Diejenigen Impulse der integrierten Peakfläche gelangten zur Auswertung, die oberhalb der 0,954-Wahrscheinlichkeitsgrenze der Nulleffekt-Impulse gemessen wurden:

$$\begin{aligned} & \text{Anzahl der Meßkanäle} \times 4,5 \text{ Impulse} \\ & = \text{Nulleffekt/Peakintegral} \end{aligned}$$

Mittels der eingesetzten Gesamtmenge tritiummarkierten und nicht-markierten Östradiols-17 β von 22 nmol pro ml Inkubationsendvolumen wurde hiernach der Quotient und das Produkt

$$(9) \quad \frac{\begin{array}{c} \text{Peak}_{^3\text{H}\text{-Östron}} \\ \text{Peak}_{^3\text{H}\text{-Östron}} + \text{Peak}_{^3\text{H}\text{-Östradiol}} \end{array}}{\text{---}} \times 806,7 \text{ pmol Östradiol/ml/min}$$

wobei gilt:

$$(9a) \quad \text{Peakintegral}_{3\text{H-Östron}} + \text{Peakintegral}_{3\text{H-Östradiol}} = 100\%$$

$$(9b) \quad 22 \text{ nmol Östradiol/ml} : 60 \text{ min} \times \text{Verdünnungsfaktor } 2,2$$

bestimmt, um die Substratumwandlung von Östradiol-17 β zu Östron und mithin die Quantifizierung der katalytischen Aktivität der 17 β -HSD in jeder eingesetzten Serum-Probelösung (0,5 ml) zu berechnen.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen obstetrischen Arbeiten über die katalytische 17 β -HSD-Aktivität wurde die ältere, konventionelle Enzym-Einheit "International Unit" U (umol/min) der Commission on Enzymes von 1961 beibehalten.

1 μ U entspricht der Enzymaktivität (ability) einer 17 β -HSD, die unter den beschriebenen (nicht optimierten) Inkubationsbedingungen bei 37°C in dem Test-System die Umsetzung von 1 pmol Östradiol-17 β zu Östron pro Minute katalysiert.

In runder Klammer ist die moderne Basiseinheit der katalytischen Aktivität "Katal" (mol/s), gemäß dem SI-System kohärent abgeleitet, als pkat angegeben.

Sie ist jene katalytische Aktivität (ability) einer 17 β -HSD, die in dem vorgegebenen Testsystem eine katalytische Reaktionsgeschwindigkeit von 1 pmol pro Sekunde erzeugt, was einem Substrat-Umsatz von 1 pmol Östradiol-17 β zu Östron pro Sekunde entspricht. Auf das eingesetzte Serum-Volumen bezogen, ergibt sich die SI-Umrechnungsbeziehung für die katalytische Aktivitäts-Konzentrationen (concentration of catalytic activity) zu:

$$1 \mu\text{U} (37^\circ\text{C}) / \text{ml} = 16,67 \text{ pkat} (37^\circ\text{C}) / \text{l}$$

3.2 Testansatz für humanplacentare Mikrosomen

Bereits LANGER und ENGEL (1959) und POLLOW et al. (1975) konnten eine pyridin-coenzym-abhängige katalytische 17β -HSD-Aktivität (EC 1.1.1.62) in Subfraktionen humanplacentarer Mikrosomen (smooth surfaces microsomes) nachweisen.

BREUER et al. (1968) beschrieben das relativ hohe Temperaturoptimum des Enzyms mit $45,0^{\circ}\text{C}$, POLLOW und LÜBBERT (1975) mit etwa $40,0^{\circ}\text{C}$. Das pH-Optimum liegt um 9,0. Für die Oxydation von Östradiol in der angegebenen Phosphat-Pufferlösung liegt der optimale pH-Wert zwischen 7,0 und 7,5 (LÜBBERT, 1977).

Die MICHAELIS-Konstanten K_m der Zwei-Substrat-Reaktion des Östradiol-Substratumsatzes mit Pyridinnucleotid-Cosubstraten sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt.

Zum "semiquantitativen" Nachweis der 17β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase im humanen Placentagewebe wurden im Rahmen dieser Arbeit gewaschene Mikrosomen-Fraktionen untersucht.

Nach der Präparation humanplacentarer Mikrosomen-Fraktionen wurde die Lokalisation der katalytischen 17β -HSD-Aktivität durch deren Östradiol-Substratumsatz in wässriger Suspension anhand der radiochemischen Standard-Assaymethode geprüft.

3.2.1 Placentapräparation

Unmittelbar nach ihrer postpartalen Lösung wurde eine reife Einlings-Placenta der 40. SSW tiefgefroren.

Anschließend wurden im Eisbad Nabelschnur- und Eihautreste sowie nekrotische Gewebsbezirke vollständig entfernt. Präparierte Gewebeteile wurden mittels eines Ultra-Turrax (TP 18/10 IKA) in der Tris-Pufferlösung C zu gleichen Volumenteilen dispergiert und der Zellaufschluß homogenisiert.

Tab. 4: Die MICHAELIS-Konstante K_m für den 17 β -HSD-katalysierten Östradiol-Substratumsatz in Abhängigkeit vom Cosubstrat, Verteilungsraum und pH-Wert

E ₂ -Substrat + Cosubstrat	Kompartiment	K_m $\times 10^{-6}$ (mol/l)	pH	Referenz
NAD	Placenta- homogenat	4,5	7,4	LANGER et al. (1959)
		6,0		JARABAK und SACK (1969)
	mütterliches Blut	5,0	7,4	LÜBBERT und POLLOW (1975); LÜBBERT(1977)
		5,67	8,6	BREUER et al. (1968)
	Nabelschnur- blut	5,34	8,6	PLOTTI et al. (1975)
NADP	Placenta- homogenat	1,9	7,4	JARABAK und SACK (1969)
	mütterliches Blut	2,0	7,4	LÜBBERT und POLLOW (1975); LÜBBERT(1977)

Aus den Placentahomogenaten konnten durch differenzielle Ultrazentrifugierung (Ultrazentrifuge TGA-65) bei 105.000 x g über 90 min (4°C) Mikrosomen-Fractionen als Sediment gewonnen werden. Nach zweimaligem Waschen in etwa 30 ml Tris-Pufferlösung C und jeweils anschließender Ultrazentrifugation wurden die sedimentierten Mikrosomen-Fractionen bei -70°C in Polycarbonatröhrchen aufbewahrt.

3.2.2 Inkubationsbedingungen

4 Proben der humanplacentaren Mikrosomen-Fractionen wurden in jeweils 30 ml Tris-Pufferlösung C (pH 7,40) suspendiert. In Doppelbestimmung wurde unter den zuvor beschriebenen Bedingungen (3.1.1) 60 min bei 37°C inkubiert, wobei 0,4 ml der jeweiligen Mikrosomen-Suspension mit 0,04 mmol/l Östradiol-17 β , 0,4 mmol/l β -NAD, 2,8 ml Tris-Pufferlösung D sowie mit 37 kBq äthanolischer /6,7(n)-³H/Östradiol-Tracerlösung zu einem Inkubationsvolumen von 4,0 ml ergänzt wurden.

3.2.3 Ermittlung des Substratumsatzes

Nach dünnschichtchromatographischer Entwicklung wurde mit dem DS-Scannersystem der Substratumsatz von ³H-Östradiol zu ³H-Östron bestimmt (3.1.2 - 4).

Die ermittelten Ratemeter-Kurven der Chromatogramme entsprachen exakt jenem typischen Kurvenverlauf des subpartalen mütterlichen Blutes (MB s.p.) mit der charakteristischen ³H-Östradiol/³H-Östron-Impulspeak-Formation (Abb. 13).

4. Radioimmunometrische Direktbestimmung der fE₃-, β -hCG-,
hCS- und SP₁-Konzentration

4.1 Prinzip

Der Radioimmunoassay (RIA) kommt als präzise, extrem empfindliche und hochspezifische quantitative Analysenmethode in der modernen endokrinologisch orientierten Geburtshilfe zur routinediagnostischen Anwendung.

Methodisch-analytisch basiert der RIA für biologische Flüssigkeiten auf immunreaktiven, theoretisch univalenten, kompetitiven Proteinbindungen, wobei antigene bzw. haptene Substanzen in Konzentrationen bis 10^{-9} g/l in vitro mit spezifischen Antiseren zuverlässig nachgewiesen werden können (Übersicht bei STRECKER et al., 1979).

Bei dieser klassischen Methode des Reagenz-Unterschußassays, bei dem der Analyt mit dem überschüssigen Antiserum gleichsam unvollständig titriert wird, liegen die mittleren Assoziationskonstanten (K_d) der nieder- und hochaffinen Ag-AK-Immunreaktionen zwischen 10^8 und 10^{14} l/mol.

Unter der üblichen Verwendung des Radionuklides Jod-125 zur direkten isotonen Tracer-Markierung liegen die Radioaktivitäts-Messungen für eine Einzelbestimmung im Bereich von 370 Bq (10 nCi) bei einer vorgegebenen Gesamtaktivität von 55 - 370 kBq.

Zur Eichung des (optimierten) radioimmunologischen Meßsystems haben sich in praxi standardisierte Probelösungen bewährt; tierische oder Humanseren dienen dabei als Standardmatrix. In Abhängigkeit von der vorgegebenen Antikörper-Konzentration und der Vorinkubationsvarianten kann dabei der optimale Meßbereich variiert werden.

4.2 Durchführung

Die Serumanalyt-Konzentrationen an freiem Östradiol, β -hCG (freie Form), hCS und SP_1 im mütterlichen und fetalen Blut wurden anhand bewährter radioimmunometrischer Reagenziensätze direkt (ohne Serumextraktion) bestimmt.

Alle Serumentestansätze erfolgten teilautomatisiert in vitro als Doppelbestimmungen gemäß den Arbeitsanleitungen der Vertriebsfirmen in prinzipiell 3 Testschritten (ohne kalte Vorinkubation):

- Inkubation
- Zentrifugieren
- Dekantieren und
Radioaktivitätsmessung

Als Trennmethode von Antikörper-gebundenem und freiem Tracer kommen, abhängig von der chemischen Eigenschaft des freien Tracers bzw. Antigen-Antikörper-Komplexes, folgende Techniken zur Anwendung:

- | | |
|------------------------|--|
| - β -hCG, hCS | zweite immunologische Reaktion:
double-antibody/"solid-phase"-
Technik |
| - fE_3 , hCS, SP_1 | Fällung des Ag-AK-Komplexes
(Ammoniumsulfat, iso-Propanol) |

4.2.1 SP_1 -Testansatz

Die Bestimmung des schwangerschaftsspezifischen β_1 -Glycoproteins wurde anhand eines Forschungs-RIA-125J- SP_1 -Testkits der Behringwerke durchgeführt.

Bezüglich der Serummatrix für die SP_1 -Standardlösungen kamen vom Hersteller verschiedene ausgelegte SP_1 -Testkits zur Verwendung (Tab. 5):

- sub- bzw. postpartales mütterliches Blut und Nabelschnurblut mit Standards in Pferdeserummatrix
(Chargenreihe I)
- mütterliches Blut von Frühschwangerschaften mit verbesserten Standards in humaner Serummatrix
(Chargenreihe II und III)

Dies erforderte eine Korrektur der SP_1 -Basalwerte um den Faktor $R = 4,59/\mu g\ SP_1/l$. Sowohl für die erste als auch für die zweite Antikörper-Lösung sowie für das Testserum wurden vom Hersteller neue Chargen eingeführt (Chargenreihe II, III).

Um einen analytisch relevanten Meßbereich (Serum hoher bzw. niedriger SP_1 -Konzentration) zu ermitteln, wurden im Vorversuch mit der Chargenreihe I jeweils Aliquote von Serumproben des mütterlichen Blutes (MB s.p., p.p.) und des Nabelschnurblutes (NMB, ANB) Phosphat-Pufferlösung A als Diluent im Verhältnis (v/v) 1:1, 1:100, 1:500 und 1:1000 vorverdünnt.

Die Ergebnisse der über den Dilutionsfaktor errechneten SP_1 -Werte sind in der Tabelle 6 zusammengefaßt. Danach sollten Serumproben des subpartalen mütterlichen Blutes

MB s.p. 1 : 1000 (v/v)

vorverdünnt werden, die des postpartalen mütterlichen Blutes

MB p.p. 1 : 500 (v/v).

Die Serumproben des Nabelschnurblutes sollten

NMB/ANB 1 : 1 - 1 : 2 (v/v)

vorverdünnt zur RIA-Analyse gelangen.

Im Korrelationsdiagramm wurde vom Hersteller im unmittelbaren Vergleich der SP_1 -Serumgehaltsbestimmungen ($n = 10$) mit den alten Testreagenzien der Chargenreihe I und der neuen Testreagenzien der Chargenreihe II (III) ein Korrelationskoeffizient zu

$r = 0,99$ (Regressionskoeffizient : 0,88) errechnet.

4.3 Auswertung

Die Jod-125-Radioaktivität der Präzipitatsedimente, die umgesetzten Konzentrationen der Antigen-Antikörper-Komplexe, wurden in einem Bohrloch-Szintillationszähler (Automatic Gamma System) 60 s lang gemessen und auf einer gekoppelten Teletype-Schreibmaschine als Resultatlisten mit Lochstreifen ausgedruckt.

Bei allen Testmethoden wurden die ermittelten Impulsraten der Standard-Verdünnungen (7 - 9 Eichwerte; Tab. 5) bzw. der Serumprobelösungen als Rohdaten (Brutto-cpm) in ein elektronisches Rechnersystem manuell oder über einen Dilector eingegeben und in einem preset-processing ausgewertet. In Polynom-Interpolation wurde der Kurvenverlauf der gegen Primärstandards in Humanserum kalibrierten Standards für einen Wendepunkt berechnet und gezeichnet (Abb. 4), wonach die eingegebenen Brutto-cpm als Netto-Durchschnittszählrate korrigiert und anhand der Standardkurve die Serumkonzentration der jeweiligen Probelösung ausgedruckt wurde.

Für die Beurteilung der Zuverlässigkeit (reliability) resp. der speziellen Eigenschaften des verwendeten RIA-Testkits wurden die Qualitätskriterien Präzision, Richtigkeit, Spezifität und Nachweisempfindlichkeit geprüft.

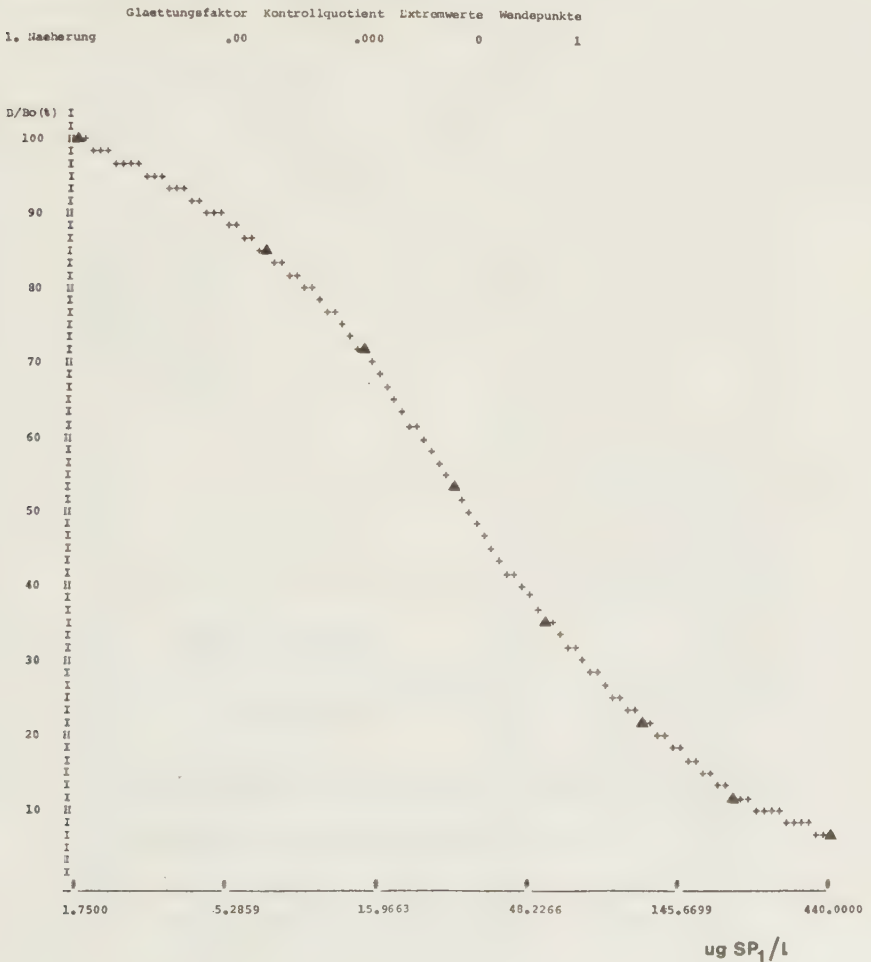
Abb. 4 : Typisches Beispiel einer normalisierten semi-logarithmischen Standardkurve durch Spline-Approximation

SP₁-Radioimmunoassay (Chargenreihe II) mit 8 SP₁-Standards (▲) im Konzentrationsbereich 0 - 440 µg/l (BK = 31,4%).

Abszisse: Logarithmische Angabe der SP₁-Konzentration

Ordinate: Quotient (%) aus der Zählrate des jeweiligen Standards (B) und der Zählrate des Null-Standards (B₀)

BERECHNUNG DER EICHKURVE



Tab. 5: Endkonzentrationsbereiche der verwendeten RIA-Standardreihen
(Eichlösungen der Hersteller)

Standard	SP ₁ +)		hCS		fE ₃		h-hCG (μ g/l)
	I	II	III	1. Meßbereich (ng/ml) (nmol/l)	2. Meßbereich (μ g/ml) (nmol/l)	(ng/ml) (nmol/l)	
B ₀	0	0	0	0	0	0	0
B ₁	5	7	6	25	1,16	1,6	0,2
B ₂	10	14	11	50	2,31	4,8	0,5
B ₃	20	28	22	100	4,62	13,3	1,0
B ₄	40	55	45	200	9,24	28,0	2,0
B ₅	80	110	90	400	18,48	-	5,0
B ₆	160	220	180	-	-	-	10,0
B ₇	320	440	360	-	-	-	20,0
B ₈	-	-	-	-	-	-	50,0

+) Chargenreihe I - III

Tab. 6: SP₁-Meßbereiche in Abhängigkeit vom Verdünnungsgrad des mütterlichen und fetalen Blutes sowie die anhand des Dilutionsfaktors errechneten SP₁-Serumkonzentration in mg/l

Serumprobe	Vorverdünnung (v/v)	2,0 µg/l	<u>MESSBEREICH</u> 2,0 - 320 µg/l. (Standardkurve)	320 µg/l	errechnete Serumkonzentration (mg/l)
MB s.p. (n = 19)	1 : 2 1 : 100 1 : 500 1 : 1000	- - - -	- - - 85 - 250	positiv ¹⁾ positiv positiv -	170
MB p.p. (n = 25)	1 : 2 1 : 100 1 : 500 1 : 1000	- - - -	- - 15 - 110 8 - 60	positiv positiv - -	30
NMB (n = 6) + ANB (n = 6)	1 : 2 1 : 100 1 : 500 1 : 1000	negativ ¹⁾ negativ negativ negativ	10 - 320 - - -	- - - -	0,3

1) "negativ bzw. positiv außer Meßbereich"

III. ERGEBNISSE

Es liegen die Ergebnisse von 1.521 Serumbestimmungen in graviditate bei 404 Schwangerschaften vor.

Davon konnten 77 Entbindungen hinsichtlich der 3 klinischen Fallgruppierungen

- normale (regelhafte) Geburt
- regelwidrige Geburt
- Geburt bei EPH-Gestose

klinisch definiert untersucht werden.

Insgesamt wurden radiochemisch resp. radioimmunometrisch 770 Serumkonzentrationsbestimmungen teils als Einzel-, teils als Doppelbestimmungen simultan durchgeführt. Die vergleichende quantitative Analyse der "trophoblastabhängigen Serumparameter"

- 17β -HSD
- fE_3
- β -hCG
- hCS
- SP_1

erfolgte im sub- und postpartalen mütterlichen Serum sowie im Serum des arterialisierten bzw. gepoolten venös-arterialisierten Nabelschnurblutes.

Antepartale Serumkonzentrationen von freiem Östriol und Human Chorionic Somatomammotropin konnten im mütterlichen Blut radioimmunometrisch bestimmt werden. Der statistische Zusammenhang der trophoblastabhängigen Serumparameter mit den placentaren und neonatalen Befunden

- Geburtsgewicht
- Körperlänge
- Placentagewicht
- Geschlecht

wurde systematisch für die einzelnen klinischen Geburtskategorien geprüft.

Bei 325 bereinigten Schwangerschaften der 36. - 41. SSW p.m. waren routinemäßig im Rahmen der Schwangerenvorsorge insgesamt 576 fE₃-Serumkonzentrationen im Doppelbestimmungsansatz gemessen worden.

In Serie (bis zu 47 Specimen) wurden bei 5 Sterilitätspatientinnen insgesamt 175 SP₁-Doppelbestimmungen durchgeführt. In 2 Fällen war eine Schwangerschaft eingetreten, die 3 Patientinnen ohne Konzeptionserfolg wurden als Kontrollkollektiv zusammengefaßt.

1. Normale (regelhafte) Geburt

Gemäß den klinischen Definitionskriterien des Einschlußkataloges zur normalen (regelhaften) Schwangerschaft und Geburt konnten 30 termingerechte Einlingsentbindungen, das entspricht 39% des untersuchten Geburtenkollektives, als "normale/regelhafte Geburt" klassifiziert werden.

Bei 11 Entbindungen konnten sowohl mütterliches Blut sub- und postpartal als auch fetales Blut gewonnen werden.

Die mittlere Gesamt-Geburtsdauer betrug 6,2 Stunden bei einer mittleren Dauer der Placentalösung von 5,0 min.

1.1 Neonatale und placentare Befunde

Kindliches Geburtsgewicht und Neugeborenen-Körperlänge (Abb. 5)

Das mittlere Körpergewicht der reif-eutrophen Neugeborenen beträgt bei $\bar{x}_{NG} = 3675$ g und einem Normalbereich von 2900 - 4370 g:

Neugeborene	gesamt (n = 30)	männlich (n = 18)	weiblich (n = 12)
$\bar{x}_{NG} \pm s_x$ (g)	3640 $\pm$ 365	3600 $\pm$ 352	3700 $\pm$ 394

Die mittlere Körperlänge umfaßt bei $\bar{x}_{NL} = 52,0$ cm und einem Normalbereich von 48,5 - 55,5 cm entsprechend:

Neugeborene	gesamt (n = 30)	männlich (n = 18)	weiblich (n = 12)
$\bar{x}_{NL} \pm s_x$ (cm)	52,0 $\pm$ 1,7	51,5 $\pm$ 1,5	52,9 $\pm$ 1,7

Placentagewicht (Abb. 5)

Das mittlere postpartale Gewicht der Einlingsplacenten ($\bar{x}_{PG} = 580$ g) beträgt bei einem Normalbereich von 390 - 770 g:

Placenta	gesamt (n = 24)	männlich (n = 16)	weiblich (n = 8)
$\bar{x}_{PG} \pm s_x$ (g)	579 $\pm$ 95	580 $\pm$ 102	578 $\pm$ 88

Zwischen dem Körpergewicht der eutrophen Reifgeborenen und dem Gewicht der reifen Einlingsplacenten am Termin konnte bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,39$ (Regressionskoeffizient von 0,15) ein linearer Zusammenhang festgestellt werden (Abb. 6).

Abb. 5 : Verteilung der neonatalen Geburtsgewichte, der postpartalen Placentagewichte sowie der Neugeborenen-Körperlängen im Referenzbereich in Abhängigkeit vom klinisch normalen (n = 30) und regelwidrigen Geburtsverlauf (n = 39) sowie bei EPH-Gestose (n = 15)

Z = Zwillingsgeburt; FG = Frühgeburt; aÜ = Übertragung; pG = protrahierter Geburtsverlauf; La = Lageanomalie, Placenta adhaerens ; rh = rh-Dissonanz; ms, ps = mono-, polysymptomatische EPH-Gestose; $\square$ Medianwert; Δ Mittelwert

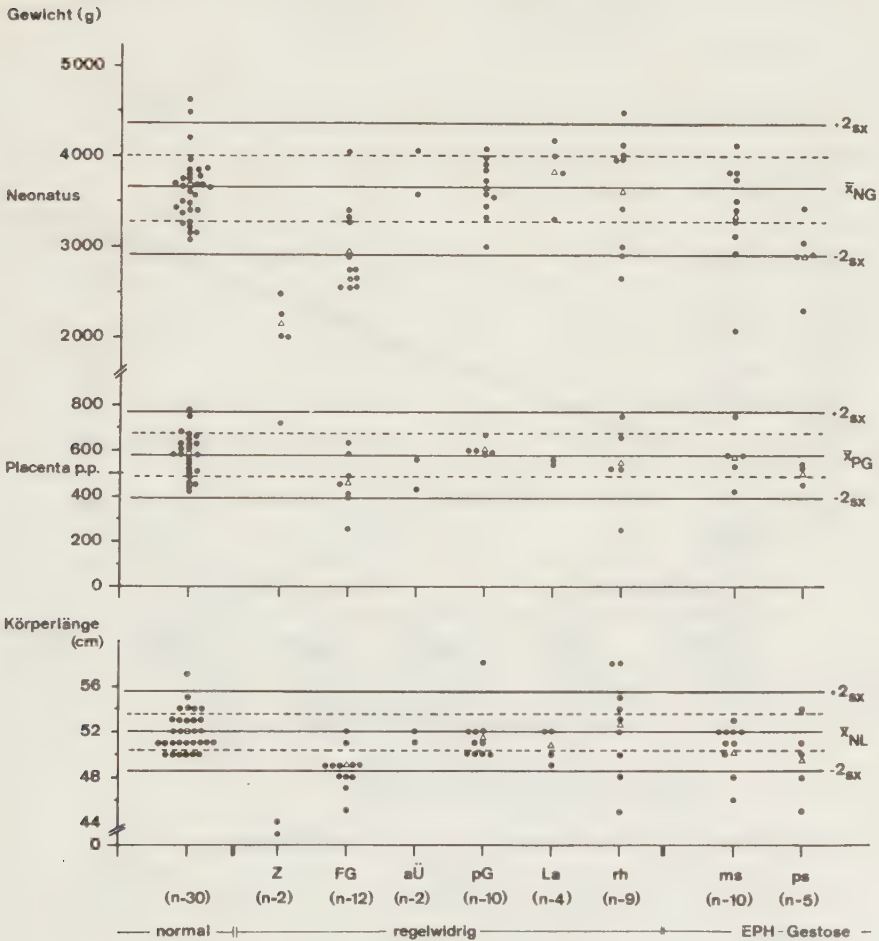


Abb. 6 : Korrelationsdiagramm und Regressionsgerade zur Darstellung
der Beziehung zwischen Neugeborenem- und Placentagewicht bei
normaler (regelhafter) Geburt

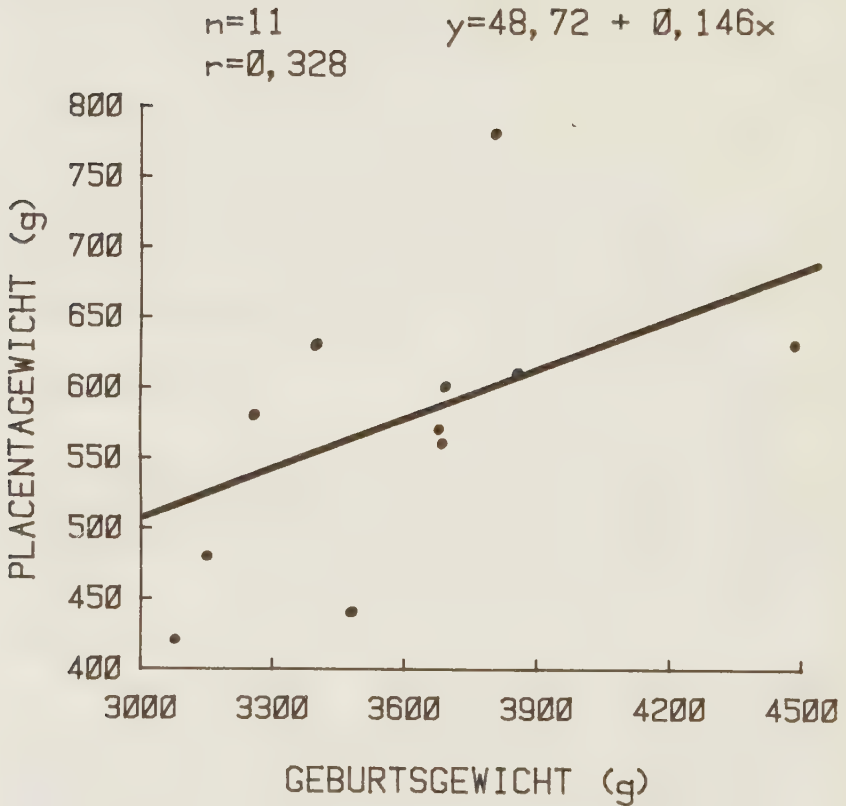
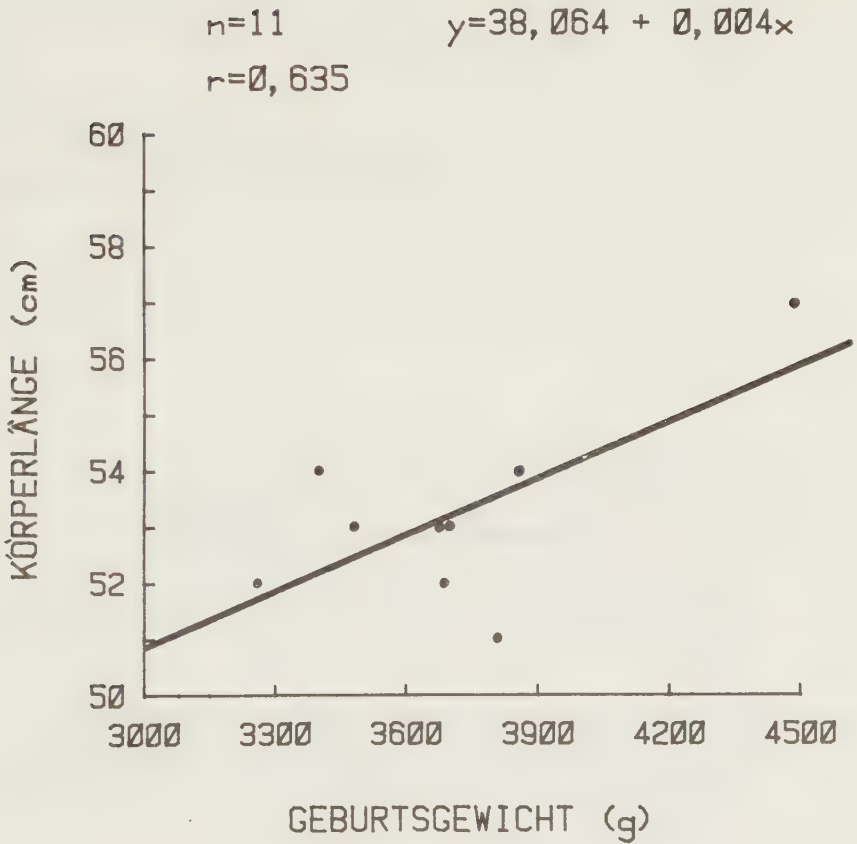


Abb. 7 : Korrelationsdiagramm und Regressionsgerade zur Darstellung der Beziehung zwischen Neugeborenengewicht und der Körperlänge bei normaler (regelmäßiger) Geburt



Männliche und weibliche Neugeborene lassen sich hinsichtlich des Körpergewichtes und der Körperlänge nicht unterscheiden; gleiches gilt für das Placentagewicht.

Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,64$

besteht zwischen dem Geburtsgewicht der reifen Neugeborenen und ihrer Körperlänge ein linearer Zusammenhang (Abb. 7), ohne daß andererseits ein linearer Zusammenhang zwischen Placentagewicht und Körperlänge statistisch hinreichend gesichert werden konnte.

Die einfache Korrelationsanalyse zwischen postpartalem Placentagewicht und den untersuchten trophoblastabhängigen Serumparametern im mütterlichen ($n = 21$) und fetalen Blut ($n = 54$) ergab keine deutlich lineare Beziehungen ($r < 0,20$).

Der Index ("Placentaquotient") aus den Mittelwerten der Neugeborenen- ($\bar{x}_{NG}$) und Placentagewichte ($\bar{x}_{PG}$) beträgt $6,3 : 1$; der Gewichts-Längen-Index liegt bei $70,0 : 1$.

1.2 Serumbefunde im mütterlichen und fetalen Blut

Während der Austreibungsperiode (Geburtsphase 2) und 4 Tage postpartum wurde venöses mütterliches Blut gewonnen (Abb. 10). Zu Beginn der Nachgeburtsperiode wurde arterialisiertes bzw. gepooltes arterio-venöses Blut aus den fetalen Umbilicalgefäßen entnommen (Abb. 11).

Die unmittelbar nach der Probenahme des nativen fetalen Blutes veranlaßte Blutgasanalyse (Zentrallabor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Leitung: Prof. Dr. med. W. PRELLWITZ) lieferte einen mittleren, aktuellen pH-Wert von $7,31 \pm 0,06$.

Die Eliminationsraten (biologische Halbwertszeit $t_{1/2}$) der untersuchten trophoblastabhängigen Serumparameter im mütterlichen Blut nach dem postpartalen Sistieren der Trophoblastaktivität faßt die Abbildung 9 zusammen.

Tab. 8: Einfache Konzentrationsrelationen der trophoblastabhängigen Serumparameter im mütterlichen und fetalen Blut.

Die mittlere subpartale hCS-Serumkonzentration (MB s.p.) ist gleich 1 gesetzt.

Serumparameter	MB		NMB / ANB
	a.p.	s.p.	
hCS (hPL)	1	1	5×10^{-3}
fE ₃	3×10^{-3}	3×10^{-3}	4×10^{-3}
β -hCG	-	4	8×10^{-5}
SP ₁	-	26	46×10^{-3}

Abb. 8a: Korrelationsdiagramm und Regressionsgerade zur Darstellung
der Beziehung zwischen der katalytischen 17β -HSD-Aktivitäts-
konzentration und der hCS-Konzentration im subpartalen mütter-
lichen Serum (MB s.p.) bei normaler (regelmäßiger) Geburt

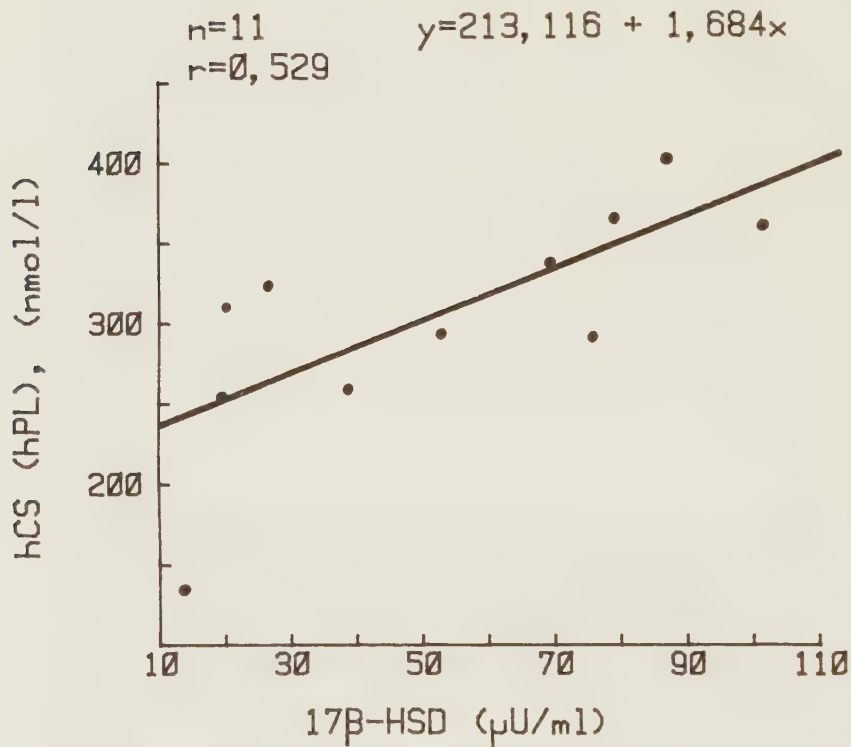


Abb. 8b: Korrelationsdiagramm und Regressionsgerade zur Darstellung
der Beziehung zwischen der katalytischen 17 β -HSD-Aktivitäts-
konzentration und der hCS-Konzentration im postpartalen fetalen
Serum (ANB) bei normaler (regelmäßiger) Geburt

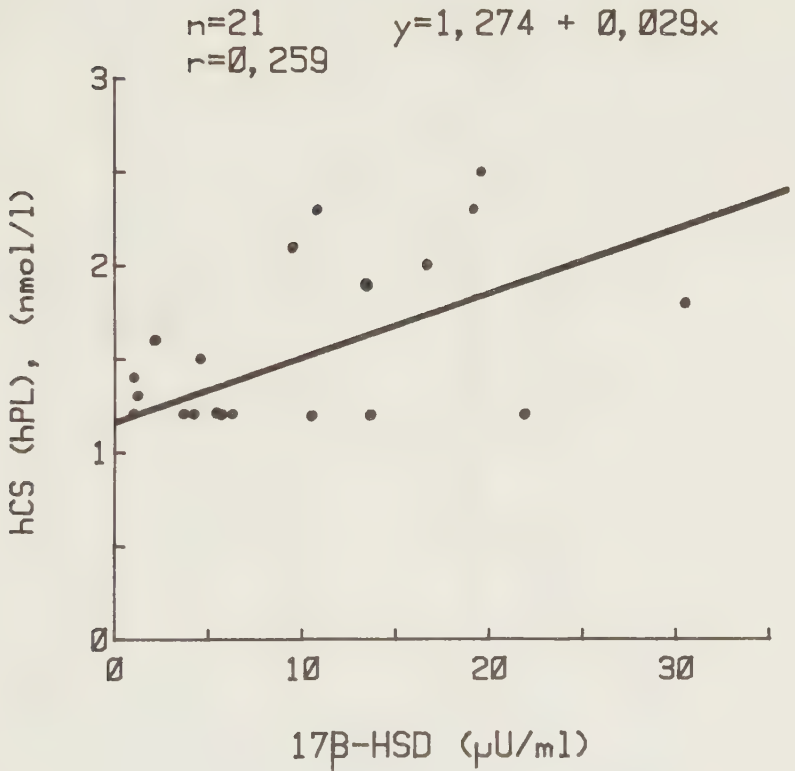


Abb. 9 : Die errechnete biologische Halbwertszeit ($t_{1/2}$) der tropho-
blastabhängigen Serumparameter im postpartalen mütterlichen
Blut

Die logarithmische Ordinate gibt die relative (prozentuale) Serumkonzentration wieder, die lineare Abszisse die Tage nach der Entbindung (P)

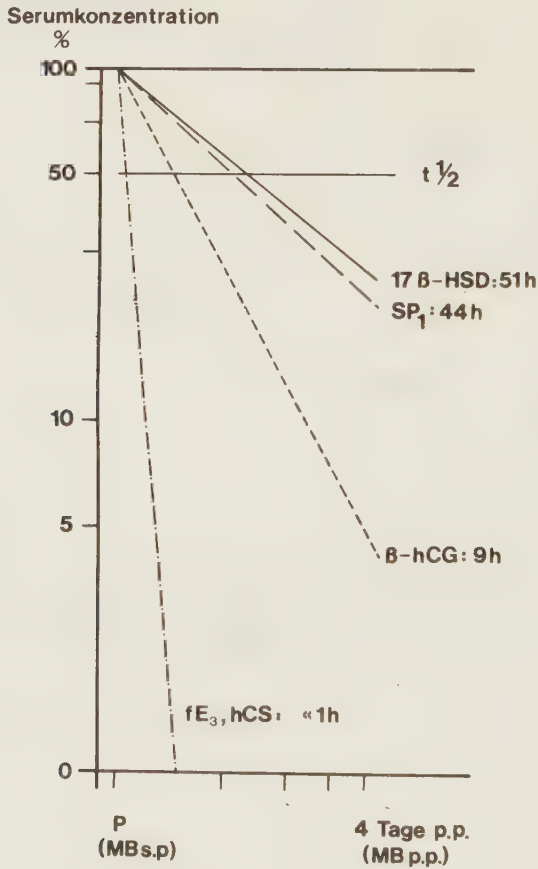
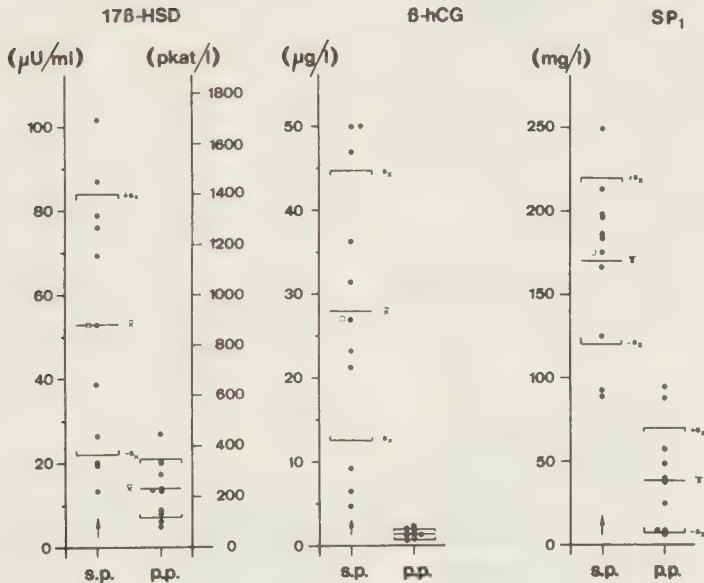


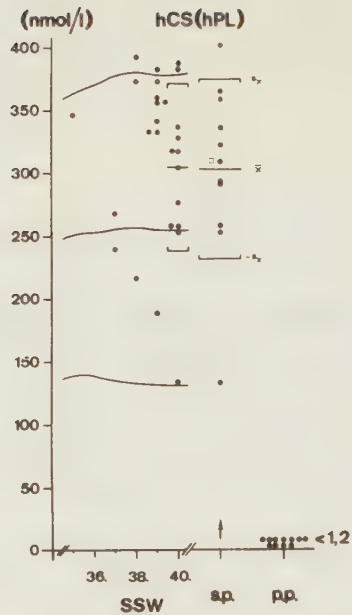
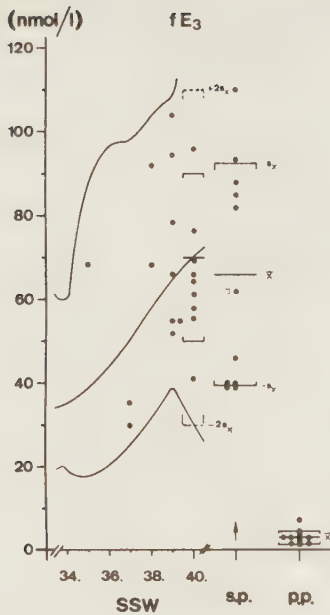
Abb. 10: Referenzbereich und Einzelmeßdaten simultaner Verlaufsuntersuchungen der 17β -HSD-, β -hCG-, SP_1 -, fE_3 - und hCS (hPL)-Konzentration im Serum subpartalen (s.p.) und postpartalen (p.p.) mütterlichen Blutes (MB) bei 11 klinisch kontrollierten Normalgeburten

Ergänzend ist der nach Angaben des Östriol-Testkit-Herstellers bzw. von MELCHERT (1976) definierte fE_3 - bzw. hCS-Normbereich sowie die Serumkonzentrationen von 8 weiteren Normalgeburten (MB a.p.) dargestellt.

□ Medianwert



a) Serum- 17β -HSD , β -hCG und SP_1

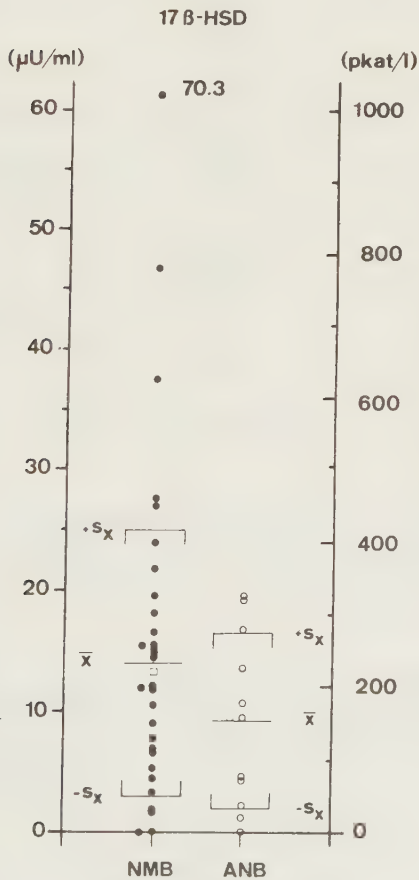


b) Serum-fE₃ und -hCS (hPL)

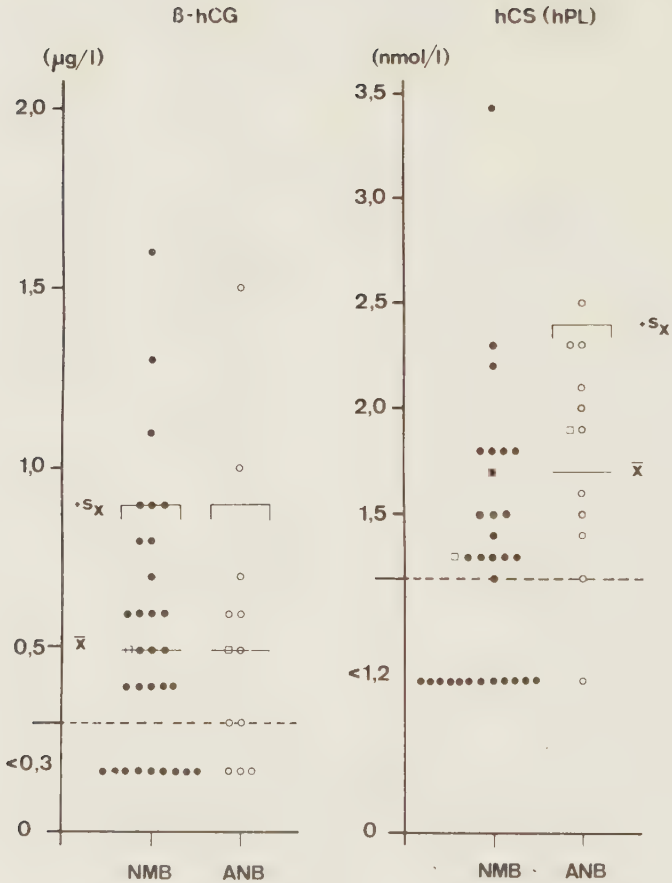
Die durchgezogenen Kurvenverläufe entsprechen den $\bar{x} \pm 2s_x$ - Grenzen aus MELCHERT (1976) bzw. Östriol-Testkithersteller

Abb. 11: Einzelmeßdaten, Referenzbereich und untere Nachweisgrenze
simultaner Untersuchungen der 17 β -HSD-, β -hCG- und hCS (hPL)-
Konzentration im fetalen Serum bei 30 klinisch kontrollierten
Normalgeburten

- NMB (●) arterio-venöses Nabelschnurmischblut (n = 30)
 ANB (○) arterialisiertes Nabelschnurblut (n = 11)
 □ Medianwert



a) Serum-17 β -HSD



b) Serum-β-hCG und -hCS (hPL)

Für die beiden Proteohormone wie für das SP_1 -Glycoprotein (Tab. 8) wurde am Termin (subpartum) eindeutig ein materno-fetaler Konzentrationsgradient nachgewiesen, der sich vermutlich entlang der syncytiocapillaren Stoffwechselmembran der intakten Placenta erstreckt. Die Konzentrationsrelation der 17β -HSD zwischen mütterlichem und fetalen Verteilungsraum beträgt hingegen nur 1:0,2.

Während die im antepartalen mütterlichen Blut (MB a.p.) untersuchten trophoblastabhängigen Serumparameter fE_3 und hCS grenzwertig im Bereich der gesamten Variationsbreite einer als normal vorgegebenen Population (VK < 25%) lag, steigt hingegen die biologische Variabilität aller Serumparameter im subpartalen mütterlichen Blut an.

Subpartal fand sich eine hinreichend geringe biologische Variabilität lediglich bei den Serumparametern hCS und SP_1 .

Im fetalen Blut (NMB, ANB) lag eine außerordentlich breite biologische Variabilität der trophoblastabhängigen Serumparameter vor.

Bei der 17β -HSD- und β -hCG-Bestimmung lag sowohl im mütterlichen als auch im fetalen Blut eine außerordentlich große biologische Variationsbreite vor.

1.2.1 17β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase

Unter den in Kapitel II. 3.1 beschriebenen standardisierten Inkubations- und Meßbedingungen wurde der, durch die placentare 17β -HSD biokatalysierte, Substratumsatz von ^3H -Östradiol zu ^3H -Östron im mütterlichen Blut (MB) und im Nabelschnurblut (NMB, ANB) radiometrisch bestimmt.

Der Einfluß von ergebnisverfälschenden Inkubationsfaktoren, wie Enzymdenaturierung, Aufbau eines Inhibitors oder Teilumsatz des markierten Östradiol-Substrates bzw. Transformation von markiertem Östron wurde nicht geprüft.

MB s.p.

Die Tabelle 9a demonstriert eine katalytische Aktivitätskonzentration der 17 β -HSD im mütterlichen Blut von 22,1 - 84,3 μ U (37°C)/ml bei $\bar{x}$ = 52,8 (37°C) μ U/ml bzw. von 368 - 1405 pkat (37°C)/l bei $\bar{x}$ = 880 pkat/l während der Austreibungsperiode.

Wie aus der Tabelle 10 ersichtlich ist, besteht im mütterlichen Serum (n = 21) nur zwischen der katalytischen 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration und der hCS-Konzentration subpartal (Abb. 8a) eine lineare Beziehung (r = 0,58), die auch für das arterialisierte Nabelschnurblut (n = 21) mit r = 0,26 bestätigt werden konnte (Abb. 8b).

Nach der geschlechtlichen Zuordnung der Neugeborenen unterschieden, ergab sich bei den Müttern mit männlichen Neonata eine mittlere subpartale Aktivitätskonzentration von 48,8 μ U (37°C)/ml (813 pkat (37°C)/l), für die Mütter weiblicher Neugeborener ohne signifikanten Unterschied eine um etwa 25% erhöhte mittlere Aktivitätskonzentration von 60,8 μ U (37°C)/ml (1014 pkat (37°C)/l).

MB p.p.

Vier Tage nach dem Sistieren der Trophoblastaktivität war die Aktivitätskonzentration der 17 β -HSD mit 7,3 - 20,9 μ U (37°C)/ml bzw. mit 122 - 348 pkat (37°C)/l auf 26,5% der subpartalen Konzentration zurückgegangen, was einer biologischen Halbwertszeit von 51 h im postpartalen mütterlichen Blut entspricht (Abb. 9).

NMB, ANB

Im unmittelbar postpartum gewonnenen, arterio-venösen Nabelschnurmischblut belief sich die katalytische Aktivitätskonzentration der 17 β -HSD zu 3,1 - 24,9 μ U (37°C)/ml bei $\bar{x}$ = 13,3 μ U (37°C)/ml bzw. zu 52 - 415 pkat (37°C)/l. Sie entspricht somit 26,3% des subpartalen Serumwertes (Tab. 7b). Eine Konzentrationsangabe wurde als "statistischer Ausreißerwert" verworfen, da sie außerhalb des $\bar{x} \pm 4s_x$ - Grenzbereiches lag.

Tab. 9a: Referenzbereiche der 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration bei klinisch kontrollierter normaler (regelmäßiger) Geburt in μ U/ml (pkat/l) im mütterlichen Blut.

	Gesamtkollektiv						weiblich		männlich			
	n	$\bar{x}$	$\pm s_x$	$\approx x$	$x_{\min}$	-	$x_{\max}$	$\bar{x}$	$\pm s_x$	n	$\bar{x}$	$\pm s_x$
MB												
s.p.	11	53,2	$\pm 31,1$ (886 $\pm$ 518)	52,8 (880)	13,7	-	101,7 (229 - 1695)	60,8	$\pm 34,3$ (1014 $\pm$ 572)	4	48,8	$\pm 31,0$ (813 $\pm$ 517)
p.p.	11	14,1	$\pm 6,8$ (234 $\pm$ 114)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 9b:
Referenzbereiche der 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration bei klinisch kontrollierter
normaler (regelmäßiger) Geburt in μ U/ml (pkat/l) im fetalen Blut.

	Gesamtkollektiv										männlich		n
	n	$\bar{x}$	$\pm s_x$	$\tilde{x}$	$x_{\min}$	-	$x_{\max}$	weiblich	n	$\bar{x}$	$\pm s_x$		
NMB	29	14,0 (234)	$\pm 10,9$ ± 183	13,3 (222)	0,0 (0)	-	46,7 (779)	10,6 (177)	$\pm 8,8$ ± 147	11	16,1 (268)	± 118 ± 177	18
ANB		9,2 (154)	$\pm 7,3$ ± 121	9,5 (158)	0,0 (0)	-	19,6 (327)	3,6 (60)	$\pm 4,9$ ± 82	4	12,5 (208)	$\pm 6,5$ ± 108	7

Tab. 10: Einfache Korrelation (r) zwischen der katalytischen 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration und den Konzentrationen weiterer trophoblastabhängiger Serumparameter im subpartalen mütterlichen Blut (n = 21).

MB s.p.	rE ₃	β -hCG	hCS	SP ₁
17 β -HSD	0,16	0,10	0,53	0,09

Zwischen der 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration im mütterlichen und fetalen Serum konnte kein positiv linearer Zusammenhang statistisch gesichert werden ($r = 0,01$).

Das Nabelschnurmischblut des männlichen Neugeborenen-Kollektivs wies eine mittlere Serumaktivitätskonzentration von 16,1 μ U (37°C)/ml (268 pkat (37°C)/l) auf, wohingegen sie beim weiblichen Kollektiv mit 10,6 μ U (37°C)/ml bzw. 177 pkat (37°C)/l um etwa 34% herabgesetzt war.

Das Serum des arterialisierten Nabelschnurblutes wies postpartum eine um 34,3% reduzierte katalytische 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration von 1,9 - 16,5 μ U (37°C)/ml bei $\bar{x} = 9,5$ μ U (37°C)/ml (32 - 275 pkat (37°C)/l; $\bar{x} = 158$ pkat (37°C)/l) auf.

Wie bei dem gepoolten NMB-Serum waren auch die mittleren katalytischen Aktivitätskonzentrationen der 17 β -HSD beim männlichen Neugeborenen-Kollektiv mit 12,5 μ U (37°C)/ml bzw. 208 pkat (37°C)/l gegenüber 3,6 μ U (37°C)/ml (60 pkat (37°C)/l) des weiblichen Kollektivs nicht erhöht.

1.2.2 Freies Östriol

MB a.p.

Antepartal liegt in der 40. SSW die fE_3 -Serumkonzentration bei 49,8 - 89,8 nmol/l ($\bar{x}$ = 69,8 nmol/l).

Bei 325 klinisch bereinigten Spätschwangerschaftsverläufen (ohne Anzeichen eines Placentainsuffizienz-Syndroms) ließ sich in den letzten 4 Gestationswochen ein kontinuierlicher Konzentrationsanstieg des freien Östriol-Serumspiegels von etwa 32% nachweisen (Tab. 11).

In der 41. SSW erfolgt ein mäßiges

Absinken der peripheren fE_3 -Serumkonzentration gegenüber der 40. SSW. Wie die Abbildung 12 demonstriert, folgen die fE_3 -Serumspiegel genau dem Verlauf der Mittelwertangaben im definierten Normalbereich des Östriol-Testkit-Herstellers.

MB s.p.

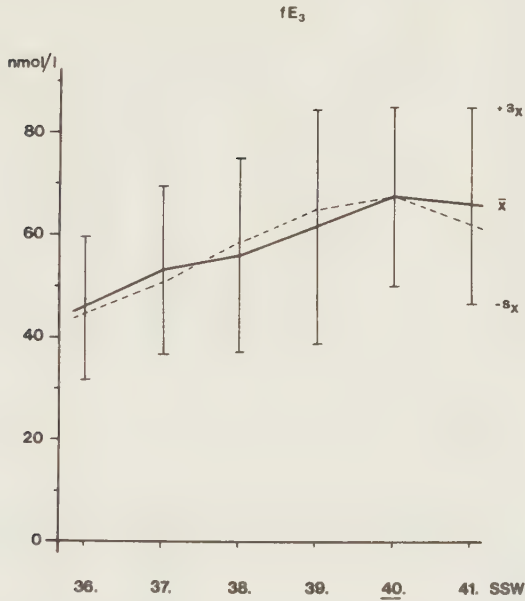
Die subpartalen Serumwerte wurden simultan zu 39,3 - 92,3 nmol/l bei $\bar{x}$ = 65,8 nmol/l ermittelt (Tab. 12a).

Im mütterlichen Blut konnte zwischen weiblichem und männlichem Neugeborenen-Kollektiv kein Konzentrationsunterschied festgestellt werden, betrug der mittlere fE_3 -Serumwert beim weiblichen Kollektiv 64,2 nmol/l, beim männlichen 66,8 nmol/l.

MB p.p.

Vier Tage postpartum war die Konzentration des freien Östriols im mütterlichen Serum mit 1,7 - 5,1 nmol/l rasch auf die Größenordnung des Basalwertes nichtschwangerer Frauen rückläufig.

Abb. 12: Konzentrationsverlauf ($\bar{x} \pm s_x$) des freien Östriols im mütterlichen Blut bei klinisch bereinigten Spätschwangerschaften (ohne Placentainsuffizienz-Syndrom) im Vergleich zu den Mittelwertangaben des RIA-Testkit-Herstellers (gestrichelter Kurvenverlauf)



Tab. 11: Mittelwert und Normalbereich der freien E₃-Serumkonzentration im mütterlichen Blut bei klinisch bereinigten Spätschwangerschaften (ohne Placentainsuffizienz-Syndrom).

SSW p.m.	n	$\bar{x} \pm s_x$ (nmol/l)	Normalbereich (nmol/l)
36.	52	46,1 $\pm$ 14,4	17,3 - 74,9
37.	66	53,0 $\pm$ 16,2	20,6 - 85,4
38.	84	56,1 $\pm$ 16,9	22,3 - 89,9
39.	101	61,7 $\pm$ 22,9	15,9 - 107,5
40.	186	67,6 $\pm$ 17,6	32,4 - 102,8
41.	87	65,9 $\pm$ 18,6	28,7 - 103,1

NMB, ANE

Alle Einzelmeßdaten der fE₃-Serumkonzentrationen im fetalen Blut lagen postpartal oberhalb der oberen Nachweisgrenze des RIA-Testkits ("positiv außer Meßbereich").

Da umfangreiche Verdünnungstestungen mit geeigneten Humansenen durchzuführen gewesen wären, wurde im Rahmen dieser Arbeit hierauf verzichtet.

Die Einzelmeßwerte für das arterio-venöse Nabelschnurmischblut bzw. für das arterialisierte Nabelschnurblut (Tab. 12b) lagen mit über 50% oberhalb des Normalbereiches für freies Östriol im mütterlichen Blut am Termin.

Tab. 12a/b: Referenzbereiche der freien (unkonjugierten) E₃-Serumkonzentration bei klinisch kontrollierter normaler (regelmäßiger) Geburt in nmol/l.
a) im mütterlichen Blut

MB	Gesamtkollektiv					weiblich		männlich	
	n	$\bar{x}$	$\pm s_x$	$\tilde{x}$	$x_{\min} - x_{\max}$	x	$\pm s_x$	$\bar{x}$	$\pm s_x$
a.p.	10	69,8	$\pm 20,0$	65,2	35,4 - 110,0	-	-	-	-
s.p.	11	65,8	$\pm 26,5$	62,2	38,8 - 110,0	64,2	$\pm 28,9$	66,8	$\pm 27,3$
p.p.	11	3,4	$\pm 1,7$	-	-	-	-	-	-

b) im fetalen Blut

NMB (n = 30)

> 100 nmol/l

ANB (n = 11)

1.2.3 Human Chorionic Gonadotropin, spezifische β -Untereinheit

MB s.p.

Wie aus der Tabelle 13a ersichtlich ist, betrug die Serumkonzentration der freien spezifischen β -Untereinheit des hCG während der Austreibungsperiode im mütterlichen Blut 11,1 - 44,7 $\mu\text{g/l}$ bei $\bar{x} = 26,9 \mu\text{g/l}$.

Die mittlere β -hCG-Serumkonzentration betrug beim männlichen Neonata-Kollektiv 25,0 $\mu\text{g/l}$, beim weiblichen Kollektiv 32,9 $\mu\text{g/l}$.

MB p.p.

Die Serumkonzentration des β -hCG lag 4 Tage nach Sistieren der Trophoblastaktivität bei 0,9 - 1,9 $\mu\text{g/l}$, etwa 5% des subpartalen Serumwertes bzw. etwa dem dreifachen Basalwert nichtschwangerer Probandinnen entsprechend. Hieraus folgt eine biologische Halbwertszeit ($t_{1/2}$) der freien β -Untereinheit von etwa 9 h im postpartalen mütterlichen Blut (Abb. 9).

NMB, ANB

Im fetalen Blut belief sich ohne arterio-venöse Differenz die freie β -hCG-Serumkonzentration zu 0,1 - 0,9 $\mu\text{g/l}$ bei $\bar{x} = 0,5 \mu\text{g/l}$. Die β -hCG-Konzentration ist damit im Umbilical-Kreislauf mit etwa 1,8% der subpartalen mütterlichen Serumkonzentration nachweisbar. Zwischen der β -hCG-Konzentration im mütterlichen und fetalen Serum besteht keine lineare Korrelation ($r \leq 0,18$).

Der β -hCG-Mittelwert des gepoolten NMB-Serums des weiblichen Neugeborenen-Kollektivs lag mit 0,6 $\mu\text{g/l}$, wie im mütterlichen Blut, über dem des männlichen Kollektivs mit 0,4 $\mu\text{g/l}$.

Tab. 13a/b: Referenzbereiche der freien spezifischen β -hCG-Serumkonzentration bei klinisch kontrollierter normaler (regelmäßiger) Geburt in $\mu\text{g/l}$
a) im mütterlichen Blut

MB	Gesamtkollektiv					weiblich		männlich	
	n	$\bar{x} \pm s_x$	$\bar{x}$	$x_{\min} - x_{\max}$		$\bar{x} \pm s_x$	n	$\bar{x} \pm s_x$	n
S.P.	11	$27,9 \pm 16,8$	26,9	4,8 - 50,0		$32,9 \pm 11,9$	4	$25,0 \pm 19,4$	7
P.P.	11	$1,4 \pm 0,5$	-	-		-	-	-	-

b) im fetalen Blut

	Gesamtkollektiv					weiblich		männlich	
	n	$\bar{x} \pm s_x$	$\bar{x}$	$x_{\min} - x_{\max}$		$\bar{x} \pm s_x$	n	$\bar{x} \pm s_x$	n
NMB	30	$0,5 \pm 0,4$	0,5	0,3 - 1,6		$0,6 \pm 0,4$	12	$0,4 \pm 0,3$	18
AMB	11	$0,5 \pm 0,4$	0,5	0,3 - 1,5		$0,3 \pm 0,2$	4	$0,7 \pm 0,4$	7

Im arterialisierten Nabelschnurblut waren die geschlechtsadäquaten β -hCG-Konzentrationsverhältnisse umgekehrt (Tab. 13b). Bei den Stichproben ließ sich statistisch kein geschlechtsspezifischer Konzentrationsunterschied sichern.

1.2.4 Human Chorionic Somatomammotropin

MB a.p.

Die antepartale Serumkonzentration des hCS steigt zur 40. SSW auf 239,1 - 371,7 nmol/l bei $\bar{x}$ = 305,4 nmol/l an.

MB s.p.

Wie die Tabelle 14a zeigt, liegt in der Austreibungsperiode die simultan bestimmte hCS-Konzentration im mütterlichen Blut während der Austreibungsperiode bei 230,6 - 374,6 nmol/l ($\bar{x}$ = 302,6 nmol/l).

Mit 311,1 nmol/l liegt die Serumkonzentration der Mütter weiblicher Neugeborener ohne signifikanten Konzentrationsunterschied über der des männlichen Kollektivs mit 297,8 nmol/l.

MB p.p.

Vier Tage nach dem Sistieren der Trophoblastaktivität war die Serumkonzentration des hCS im mütterlichen Blut rasch unter die untere Nachweisgrenze des RIA-Testkits gesunken.

Die biologische Halbwertszeit des hCS im postpartalen mütterlichen Blut liegt näherungsweise unter 60 min (Abb. 9).

NMB, ANB

Für die postpartale Serumkonzentration des hCS im gepoolten Nabelschnurblut lag, bei einem ausreißerverdächtigen Meßwert, der Mittelwert unter der unteren Nachweisgrenze.

Tab. 14a/b: Referenzbereiche der hCS (hPL)-Serumkonzentration bei klinisch kontrollierter normaler (regelmäßiger) Geburt in mmol/l

a) im mütterlichen Blut

	Gesamtkollektiv					weiblich		männlich	
	n	$\bar{x} \pm s_x$	$\bar{x}$	$x_{\min}$ - $x_{\max}$		$\bar{x} \pm s_x$	n	$\bar{x} \pm s_x$	n
MB									
a.p.	14	$305,4 \pm 66,3$	319,0	134,0 - 388,0		-		-	
s.p.	11	$309,5 \pm 72,0$	309,5	134,0 - 401,9		$311,1 \pm 47,3$	4	$297,8 \pm 86,3$	7
p.p.	11	1,2	-	-		-		-	

b) im fetalen Blut

	Gesamtkollektiv					weiblich		männlich	
	n	$\bar{x} \pm s_x$	$\bar{x}$	$x_{\min}$ - $x_{\max}$		$\bar{x} \pm s_x$	n	$\bar{x} \pm s_x$	n
NMB	29	1,2	1,3	1,2 - 2,3		$1,2 \pm 0,8$	12	1,2	17
ANB	11	$1,7 \pm 0,7$	1,9	1,2 - 2,5		$1,7 \pm 0,5$	4	$1,8 \pm 0,8$	7

Im arterialisierten Nabelschnurblut war ein nicht signifikant erhöhter Mittelwert mit 1,0 - 2,4 nmol/l ermittelt worden. Somit liegt im Umbilical-Kreislauf der hCS-Serumwert in der 40. SSW deutlich unter 1,0% der subpartalen hCS-Konzentration des mütterlichen Blutes (Tab. 14b). Die Korrelation zwischen der hCS-Konzentration im mütterlichen und fetalen Serum ergab keinen positiv linearen Zusammenhang ($r = 0,11$).

Im Nabelschnurmischblut lag die mittlere hCS-Serumkonzentration beim weiblichen Neugeborenen-Kollektiv um die untere Nachweisgrenze; beim männlichen Neugeborenen-Kollektiv wurde sie unterschritten. Mit 1,7 bzw. 1,8 nmol/l war beim weiblichen bzw. männlichen Neonata-Kollektiv im arterialisierten Nabelschnurblut kein statistischer Konzentrationsunterschied zum hCS-Mittelwert des Gesamtkollektivs gegeben.

Lediglich beim männlichen Neugeborenen-Kollektiv konnte ein Unterschied zwischen der hCS-Serumkonzentration im NMB und ANB beobachtet werden.

1.2.5 Schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glycoprotein

MB s.p.

Während der Austreibungsperiode konnte im mütterlichen Blut eine SP_1 -Serumkonzentration von 120,4 - 220,2 mg/l bei $\bar{x} = 170,3$ mg/l gemessen werden (Tab. 15a).

Bei den Müttern des weiblichen Neugeborenen-Kollektivs lag im Serum die SP_1 -Konzentration mit 139,7 mg/l um 75% deutlich unter der des männlichen Neugeborenen-Kollektivs mit 187,8 mg/l.

MB p.p.

Vier Tage post partum betrug, trotz des Sistierens der Trophoblastaktivität, die SP_1 -Serumkonzentration im mütterlichen Blut noch 7,0 - 70,4 mg/l.

Tab. 15a/b: Referenzbereiche der SP₁-Serumkonzentration bei klinisch kontrollierter normaler (regelmäßiger) Geburt in mg/l

a) im mütterlichen Blut

MB	Gesamtkollektiv					weiblich		männlich	
	n	$\bar{x} \pm s_x$	$\tilde{x}$	$x_{\min} - x_{\max}$		$\bar{x} \pm s_x$	n	$\bar{x} \pm s_x$	n
s.p.	11	$170,3 \pm 49,9$	183,3	88,2 - 249,3		$139,7 \pm 38,5$	4	$187,8 \pm 49,3$	7
p.p.	11	$38,7 \pm 31,7$	-	-		-	-	-	-

b) im fetalen Blut

	$\bar{x} \pm s_x$
NMB (n = 6)	
ANB (n = 6)	$0,3 \pm 0,2$

Sie war damit nur um 22,7% gegenüber des subpartalen SP_1 -Serumwertes verringert.

Die turnover time ($t_{1/2}$) errechnete sich hieraus zu 44 h für das postpartale mütterliche Blut.

NMB, ANB

Anhand von 2 x 6 vorverdünnten Serumspecimen fetalen Blutes konnte ohne arterio-venöse Differenz eine SP_1 -Serumkonzentration des fetalen Umbilical-Kreislaufes von $\bar{x} = 0,3$ mg/l errechnet werden (Tab. 15b), was etwa 0,2% der subpartalen SP_1 -Serumkonzentration im mütterlichen Blut entspricht.

1.3 17 β -HSD-Aktivität in humanplacentaren Mikrosomen-Fractionen

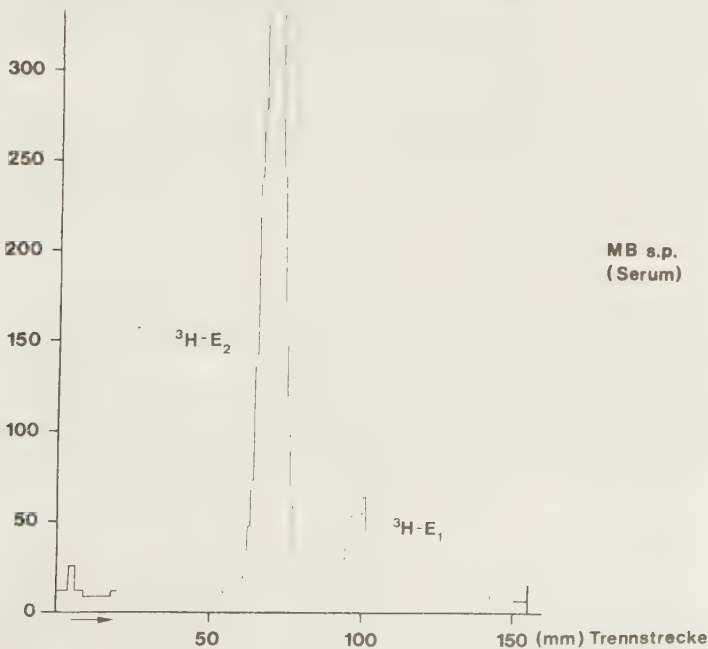
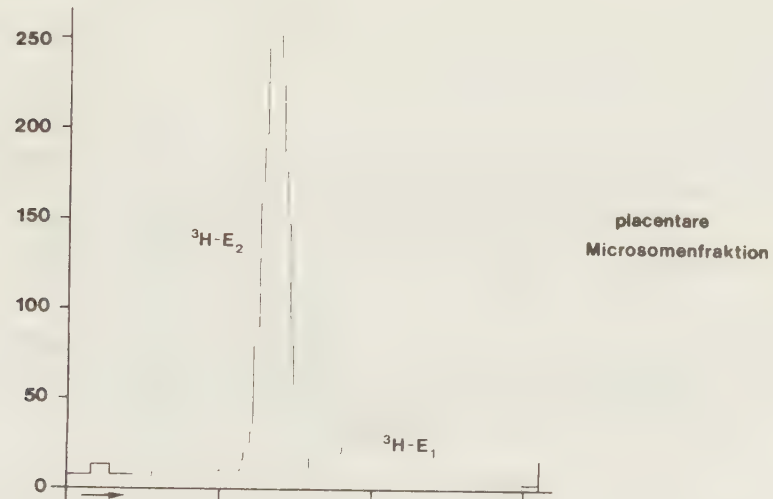
Im semiquantitativen Testansatz wurde mit der Standard-Radioassay-Methode in suspendierten humanplacentaren Mikrosomen-Fractionen (Sediment bei 105.000 x g) einer reifen Einlingsplacenta normaler/regelhafter Geburt in der 40. SSW eine katalytische Aktivitätskonzentration einer 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase von etwa 50 mU (830 nkat) pro ml (1) Mikrosomen-Suspension bei 37°C bestimmt.

Die Abbildung 13 demonstriert die Gleichartigkeit der ^3H -Östradiol-/ ^3H -Östron-Impulspeak-Formationssequenz im normalgeburtlichen Schwangersenserum (MB s.p.) und in der Suspension humanplacentarer Mikrosomen. Dieser Befund belegt, zumindest formal, die enzymkinetische Identität des peripher im mütterlichen Serum nachweisbaren 17 β -HSD-Enzymsystems mit dem innergeweblichen in der Humanplacenta nachgewiesenen 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase-Systems.

Abb. 13: Dünnschichtchromatographisch erfaßter Substratumsatz von Östradiol-17 β ($^3\text{H-E}_2$) zu Östron ($^3\text{H-E}_1$) durch eine humanplacentare 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase (E C 1.1.1.62)

oben : in der Suspension einer humanplacentaren Mikrosomen-Fraktion
 > 50 mU (37°C)/ml Suspension (> 830 nkat (37°C)/l)
 unten: im subpartalen mütterlichen Blut einer Normalgeburt
 102 μU (37°C)/ml Serum (1,7 nkat (37°C)/l)

Impulse/10s



2. Methodische Zuverlässigkeit

2.1 Radiochemischer Standard-Assay

2.1.1 Richtigkeit

Gepoolte Achwangerenserum wurden im Doppelbestimmungsansatz ^3H -Östradiol-17 β und ^3H -Östron im Verhältnis (v/v) 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 und 1:32 stufenweise vorgelegt (Meßbereich: 1,16 - 37,0 kBq). Anschließend wurde nach Zugabe von Phosphat-Pufferlösung A und B inkubiert.

Nach der Schüttelextraktion mit Benzol wurde als Kontrollansatz die Gesamtradioaktivität von Aliquoten der Probelösungen sowie der wäßrigen bzw. organisch-benzolischen Phase (wPh, oPh) im Liquid Szintillation-System (S 1) gemessen.

Für die simultane Bestimmung mit dem DS-Scannersystem (S 2) wurde die benzolische Phase evaporiert, die tritiummarkierten Östrogene dünnschichtchromatographisch entwickelt und gemessen.

Wurde die Radioaktivität der 1:1 (v/v)-Probelösungen jeweils als Totalradioaktivität (total counts, cpm_{bo}) gleich 1 gesetzt, ergaben sich im relativen Vergleich für die weiteren geometrischen Verdünnungen (cpm_{p}) die in Abbildung 14 dargestellten mittleren Wiederfindungsquotienten ($\text{cpm}_{\text{p}}/\text{cpm}_{\text{bo}}$).

Gilt es bei dem Standard-Radioassay aus dem Östradiol-Substrat enzymatisch produziertes Östron zu bestimmen, ergab sich im Wiederfindungstest mit dem DS-Scannersystem zwischen vorgegebener, stufenweise verdünnter und der tatsächlich gemessenen Östronkonzentration (pmol/ml) im gepoolten Schwangerenserum ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,99$ (Re-

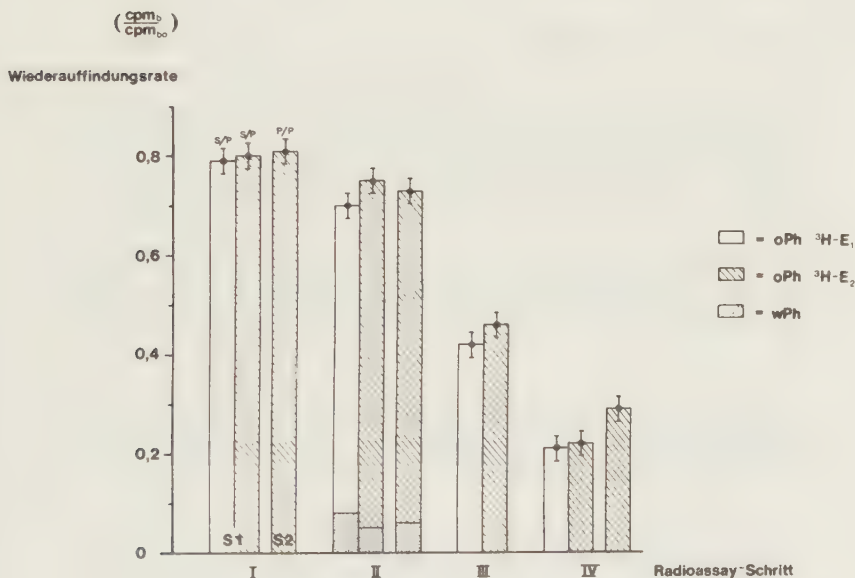
Abb. 14: Mittlere Wiederauffindungsrate von ^3H -Östron und ^3H -Östradiol-17 β im geometrischen Serum-Verdünnungstest.

Vergleich zwischen organisch-benzolischer (oPh) und wäßriger Phase (wPh):

Radioaktivitätsmessung in Dreifachbestimmung im Liquid Szintillation System (S 1) bzw. mit dem DS-Scannersystem (S 2)

cpm_{bo} vorgegebene Totalradioaktivität

cpm_{b} gemessene Radioaktivität



gressionsgerade $y = 1,5 x - 1,9$).

Die Differenz (im prozentualen Vergleich) der Wiederauffindungsraten zwischen der im Liquid Szintillationssystem gemessenen Gesamtradioaktivität aus ^3H -Östradiol und ^3H -Östron und der im DS-Scannersystem selektiv bestimmten ^3H -Östron-Radioaktivität in der benzolischen Phase (oPh) betrug maximal 2,1%.

2.1.2 Validität und Zählausbeute

Der Östradiol-Umsatzbestimmung im Humanserum mit der radiochemischen Standard-Assaymethode liegt das Postulat zugrunde, die integrierten Impulsraten (Peak) des vorgegebenen ^3H -Östradiol-Substrates und des enzymatisch produzierten ^3H -Östron können aufgrund konstanter Phasenverteilung und gleicher Extraktions- und Zählausbeute in ein Verhältnis zueinander gesetzt werden, wobei die Summe der Peakintegrale von ^3H -Östron und ^3H -Östradiol gleich 1 $\hat{=}$ 100% ist.

Zur experimentellen Prüfung dieser Maßgabe wurden 4 Arbeitsschritte der radiochemischen Standard-Assaymethode in Wiederauffindungstests (Doppel-/Dreifachbestimmung) untersucht.

Von den tritiummarkierten Östrogenen wurden jeweils 37,0 kBq als Totalradioaktivität (total counts, cpm_{bo}) vorgegeben und die bestimmten Impulsraten gleich 1 gesetzt. Dabei wurden vorgelegtes ^3H -Östron und ^3H -Östradiol im Inkubationssystem Serum/Puffer (S/P) sowie vergleichend ^3H -Östradiol im System Puffer/Puffer (P/P) gemessen.

Die Radioaktivitäts-Messung in den 4 Arbeitsschritten erfolgte mit dem Liquid Szintillation-System (S 1) sowie simultan mit dem DS-Scannersystem (S 2):

- I Inkubationslösung (1,1 ml)
 60 min, 37°C
- II Extraktion (5 ml Benzol):
 - organisch-benzolische Phase (oPh)
 - wäßrige Phase (wPh)
- III Evaporation von 3 ml
 organisch-benzolischer Phase
- IV Aufnahme in 2 x 100 µl Chloroform

Aus den ermittelten Wiederauffindungsraten (Abb. 15) geht hervor, daß im Inkubationssystem Serum/Puffer sich sowohl ^3H -Östradiol-17 β als auch ^3H -Östron innerhalb des Pipettierfehler-Bereichs von 5% in den Radioassay-Schritten I - IV hinreichend gleichartig verhalten. Der Quotient aus ^3H -Östradiol und ^3H -Östron lag im Mittel bei 1,05.

Etwa 20%, entsprechend 7,8 kBq, der vorgegebenen Totalradioaktivität der tritiummarkierten Östrogene kommen nach Inkubation (I) und dünnstschichtchromatographischer Entwicklung (IV) zur Bestimmung mit dem DS-Scannersystem.

Der methodisch bedingte (systematische) Radioaktivitätsverlust von ^3H -Östron und ^3H -Östradiol beträgt für die einzelnen Assay-Schritte:

I	21%
I - II	7%
II - III	28%
III - IV	23%

Gesamtverlust	79%

Die "maximale statistische" Zählausbeute des DS-Scannersystems wurde unter Verwendung von 37 kBq /6,7(n)- ^3H -Östradiol-17 β bei einer Adsorbenschichtdicke von 250 µm experimentell ermittelt. Mit 0,017 lag die mittlere Zählausbeute in dem vom Hersteller angegebenen theoretischen Maximumbereich.

Abb. 15: Mittlere Wiederauffindungsrate von ^3H -Östron und ^3H -Östradiol-17 β bei 4 Arbeitsschritten des 17 β -HSL-Standard-Radioassays:

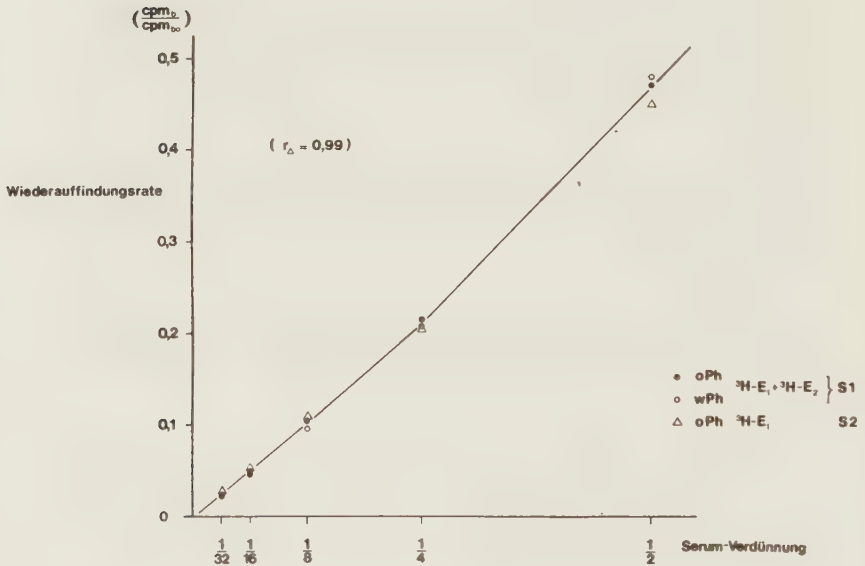
I Inkubationslösung, II Extraktion, III Evaporation, IV Aufnahme

Vergleich zwischen den Inkubationssystemen Serum/Puffer (S/P) und Puffer/Puffer (P/P) sowie zwischen organisch-benzolischer (oPh) und wässriger Phase (wPh).

Radioaktivitätsmessung: Liquid Szintillation System (S 1)
DS-Scannersystem (S 2)

cpm_{bo} vorgegebene Totalradioaktivität

cpm_{b} gemessene Radioaktivität



Zusammengefaßt bestätigen diese Ergebnisse die methodische Validität (Relevanz), die katalytische 17β -HSD-Aktivitätskonzentration im Humanserum anhand der einfachen relativen Umsatz-Beziehung von ^3H -Östradiol und ^3H -Östron zu errechnen.

2.2 Radioimmunoassays

Plausibilitätskontrollen voraussetzend, gelten konventionell für die Beurteilung eines Radioimmunoassays die statistischen Qualitätskriterien "Präzision" und "Richtigkeit" als entscheidend (STRECKER et al., 1979).

Bei einer Meßzeit von 60 s lag die mittlere statistische Zählausbeute des γ -Szintillationszählers bei etwa 70%.

2.2.1 Präzision (Tab. 16)

Der Präzisionsfehler wird als Variationskoeffizient (%) formuliert, welcher vom jeweiligen RIA-Präzisionsprofil, insbesondere von der Antigen-Konzentration, abhängig ist. Da sich biologische Variation und methodische Fehlerbreite addieren, sollte die relative Ergebnispräzision einer normalen Population "in der Serie" unter 10% und "von Tag zu Tag" unter 20% liegen.

Die Ergebnispräzision des Östriol-Testansatzes wurde aus Angaben von GOEBEL und KUSS (1974), HAY und LORSCHIEDER (1976) und des Herstellers entnommen, der direkte Doppelbestimmungen mit gefriergetrockneten Kontrollseren durchführte.

Der Präzisionsfehler des β -hCG-Testansatzes wurde anhand von Aliquoten kommerzieller Kontrollseren bestimmt. Etwa 67% der Kontrollesergebnisse lagen im, vom Hersteller deklarierten, Sollwertbereich.

Für die Beurteilung des Präzisionsfehlers des hCS-Testansatzes lagen Ergebnisse sowohl vom Hersteller als auch von MELCHERT (1974, 1976) und BERLE (1974) vor.

Tab. 16: Präzisionsprofil angewandter und vergleichbarer RIA-Testansätze

RIA-Testansatz	Assay-Variation	n	VK (%)	Referenz
fE ₃	Intra-	62	2,5 - 6,0	(Hersteller)
		54	10,4 - 11,9	HAY u. LORSCHIEDER (1976)
		119	2,6	GOEBEL u. KUSS (1974)
	Inter-	62	4,7 - 8,6 6,3	(Hersteller) GOEBEL u. KUSS (1974)
β-hCG	Intra-	15	8,7	eigene Ergebnisse
		-	5,0	(Hersteller)
	Inter-	5	13,0	eigene Ergebnisse
		-	12,0	(Hersteller)
hCS (hPL)	<u>1.Meßbereich</u>			
	Intra-	42	3,03	MELCHERT (1976)
		-	4,3 - 9,3	(Hersteller)
	Inter-	7	5,63	MELCHERT (1976)
	<u>2.Meßbereich</u>			
	Intra-		2,6 - 3,1	BERLE (1974)
		34	3,04	MELCHERT (1976)
		-	4,3 - 7,5	(Hersteller)
	Inter-	11	4,57	MELCHERT (1976)
SP ₁	Intra-	5/10	8,8/6,0 4,0	eigene Ergebnisse ¹⁾ GRUDZINSKAS et al. (1977)
	Inter-	2/ 1	12,9/11,8 9	eigene Ergebnisse ¹⁾ GRUDZINSKAS et al. (1977)

¹⁾ Chargenreihe I und II/III

Die Unpräzision des SP₁-Testansatzes (Chargenreihe I - III) wurde durch lyophilisierte Testseren (humanes Poolserum) bestimmt, wobei auffälligerweise die SP₁-Konzentrationen aller Kontrollseren der Chargenreihe I konstant um etwa 20% unterhalb des vom Hersteller deklarierten SP₁-Sollgehaltes lagen.

2.2.2 Richtigkeit

Der systematische Fehler ist hauptsächlich durch unterschiedlich immunreaktive Standard-Lösungen bedingt.

Der systematische Fehler des Östriol-Testansatzes wurde vom Hersteller durch Wiederauffindungs-Testung mit gepooltem Schwangerenserum geprüft, mit dem Ergebnis einer Wiederauffindungsrate von 0,98 - 1,05 (n = 12). Im Zusatzversuch mit männlichem Serum betrug bei GOEBEL und KUSS (1974) die durchschnittliche Wiederauffindung 0,978 (n = 20).

Die Unrichtigkeit des β-hCG-Testansatzes wurde vom Hersteller durch die Wiederauffindung im Zusatzversuch beurteilt.

Die Recovery des hCS-Testansatzes ergab mit vorverdünnten Serumproben lt. Hersteller sowohl innerhalb wie auch zwischen jedes vorgesehenen Eichbereiches einen Wiederauffindungs-Quotienten von 0,9 - 1,1. MELCHERT (1976) beschreibt anhand der Wiederauffindungsraten für die hCS-Meßbereiche der ersten und zweiten Schwangerschaftshälfte Korrelationskoeffiziente um $r = 0,99$ (Regressionskoeffizient von 0,9359 - 1,0055).

Innerhalb der vorgegebenen SP₁-Standardmeßbereiche wurden für die Chargenreihen II und III des SP₁-Testansatzes mittels der Wiederauffindungs-Testung im Zusatzversuch (n = 40) Korrelationskoeffiziente um $r = 0,96$ (Regressionskoeffiziente um 0,88) errechnet.

2.2.3 Spezifität

Definitionsgemäß gilt bei optimaler Antikörper-Konzentration nur den als Antigen am Antikörper des Antiserums gebundenen Serumanalyt immunometrisch zu erfassen und dabei unerwünschte Nebenreaktionen, wie immunchemische Kreuzreaktionen mit Fremdstoffen bzw. Aberrationen der Inkubationslösungen, quantitativ zu bestimmen.

Mittels radioimmunometrischer Östriol-Bestimmungen nach Extraktion mit Diäthyläther und direkter, d.h. ohne Ätherextraktion, wurde vom Hersteller ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,92$ errechnet ($n = 100$) und damit die im Testansatz angewandte direkte ${}^3\text{H}$ -Bestimmungsmethode als spezifisch ausgewiesen.

Die immunchemischen Kreuzreaktivitäten mit verschiedenen Steroiden bzw. Steroidkonjugaten des Schwangeren-Serums überstiegen in keinem Falle 0,024. Dabei dürfte das Maß der Kreuzreaktivität von der eingesetzten Östriol-Konzentration abhängig sein (GOEBEL und KUSS, 1974).

Wird die Affinität der radioaktiv markierten β -hCG-Untereinheit im Antiserum gleich 1 gesetzt, ermittelte der Hersteller eine immunchemische Kreuzreaktivität für LH und α -hCG von 0,01 sowie für das Nativ-hCG von 0,08.

Nach MELCHERT (1976) konnten für die direkte Bestimmungsmethode von hCS im Humanserum gegebenenfalls nur unbedeutende Affinitäten der angewandten Antikörper in der Kreuzreaktions-Testung mit bekannten Glycoproteidhormonen nachgewiesen werden.

Immunchemische Kreuzreaktionen von SP_1 im normalen Schwangerenserum wurden bisher nicht eindeutig nachgewiesen; möglicherweise besteht eine (geringe) Kreuzreaktivität zu einem α_2 -Plasmaprotein.

Die jeweilige tracerspezifische Bindungskapazität der im Analysensatz der RIA-Testkits vorgegebenen Antiseren ist in der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tab. 17: Maximale Bindungskapazität (BK) der RIA-Antiseren
am Tage der Verwendung

RIA- Testansatz	n	BK	Referenz
fE ₃	-	0,40	Hersteller
β-hCG	25 -	0,29 0,15 - 0,30	eigene Ergebnisse Hersteller
SP ₁	3/6	0,41 / 0,40	eigene Ergebnisse ¹⁾

¹⁾ Chargenreihe I und II/III

2.2.4 Nachweisempfindlichkeit

Die untere Nachweisgrenze ($/Ag/_{Min}$), definitionsgemäß durch das $2s_x$ -Konfidenzintervall limitiert, ermittelten die RIA-Testkit-Hersteller (ohne kalte Vorinkubation) aus dem Einsatz von 100 - 200 μ l aus verschiedenen Standardkurven im Humanserum (Tab. 18).
Bei RIA-Optimierung gilt annähernd:

$$/Ag/_{Min} \approx 0,1 \cdot 1/K_a$$

Tab. 18: Sensitivität und (optimaler) Meßbereich der RIA-Testansätze

RIA-Testansatz	$/Ag/_{Min}$	Meßbereich	Referenz
fE_3	0,1 nmol/l -	5,2 - 100 nmol/l	GOEBEL u. KUSS (1974) (Hersteller)
β -hCG	0,3 μ g/l	0,3 - 50 μ g/l	(Hersteller)
hCS (hPL)	<u>1.Meßbereich</u>		
	1,16 nmol/l -	2,31 - 9,24 nmol/l 1,2 - 18,5 nmol/l	MELCHERT (1976) (Hersteller)
	<u>2.Meßbereich</u>		
	46,2 nmol/l	46,2 - 739,2 nmol/l	MELCHERT (1976), (Hersteller)
SP ₁	8,0 μ g/l	8,0 - 500 μ g/l	GRUDZINSKAS et al. (1977) (Hersteller) eigene Ergebnisse ¹⁾
	2,0 μ g/l	5,0 - 300 μ g/l	
	5,0 μ g/l	5,0 - 410 μ g/l	

1) ohne kalte Vorinkubation; Chargenreihe II und III

3. Regelwidrige Geburt

32 Entbindungen, entsprechend 41,5% des untersuchten Geburtenkollektivs, wurden hinsichtlich des atypischen Schwangerschafts- bzw. Geburtsverlaufes als "regelwidrig" von den Normalbefunden abweichend klassifiziert.

Untersucht wurden die Serumkonzentrationen im peripheren mütterlichen Blut resp. im fetalen Blut bei 2 Zwillingsgeburten, 12 Frühgeburten, 2 Übertragungen, 10 protrahierten Geburtsverläufen, 4 Lageanomalien und 9 rh-Dissonanzen.

3.1 Neonatale und placentare Befunde

Die mittleren Körpergewichte bzw. Körperlängen der Neugeborenen regelwidriger Schwangerschafts- und Geburtsverläufe (Abb. 5) sind in der Tabelle 19 zusammengefaßt.

Die für die Placentagewichte (Abb. 5) bei den regelwidrigen Geburten errechneten Mittelwerte sind der Tabelle 20 zu entnehmen.

Die Indices ("Placentaquotienten") aus Neugeborenem- und Placentagewicht der Entbindungen mit einer Disposition zur Placentainsuffizienz lagen bei 3,0:1 (Z), 7,7:1 (aÜ) und 6,0:1 (pG); die Gewichts-Längen-Indices betrugen 50,2:1 (Z), 74,0:1 (aÜ) sowie 70,6:1 (pG).

Tab. 19: Mittelwerte der kindlicher Geburtsgewichte und Neugeborenen-
Körperlängen bei regelwidriger Geburt

geburtshilfliche _{x)} Regelwidrigkeit	n	$\bar{x}_{NG}$ (g)	$\bar{x}_{NL}$ (cm)
- <u>Zwillingsgeburt</u>	4	<u>2185</u>	<u>43,5</u>
- Frühgeburt			
geburtshilflicher			
Definition	10	3017	49,0
pädiatrischer			
Definition	2	2603	47,0
- <u>Übertragung</u>	2	<u>3810</u>	<u>51,5</u>
- <u>protrahierter</u>			
<u>Geburtsverlauf</u>	10	<u>3641</u>	51,6
- Lageanomalie	4	3825	50,8
- rh-Dissonanz	9	3614	52,6
$\bar{x}_{gesamt}$	41	3316	50,4

x) Geburten mit Disposition zur Placentainsuffizienz sind unterstrichen

Tab. 20: Mittelwerte der postpartalen Placentagewichte bei regel-
widriger Geburt

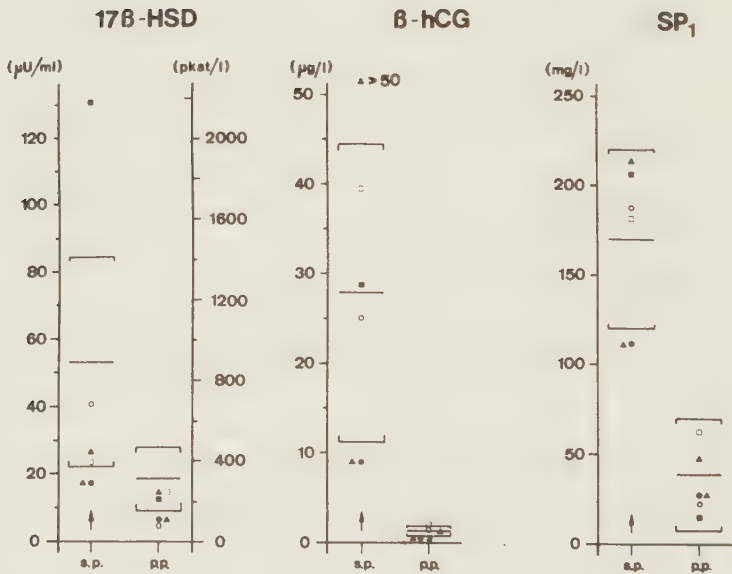
geburtshilfliche Regelwidrigkeit x)	n	$\bar{x}_{PG}$ (g)
- <u>Zwillingsgeburt</u>	1	<u>720</u>
- Frühgeburt		
geburtshilflicher	5	506
Definition		
pädiatrischer	2	330
Definition		
- <u>Übertragung</u>	2	<u>495</u>
- <u>protrahierter</u>	5	<u>608</u>
<u>Geburtsverlauf</u>		
-Lageanomalie	2	550
-rh-Dissonanz	5	540
$\bar{x}_{gesamt}$	22	534

x) Geburten mit Disposition zur Placentainsuffizienz sind unter-
strichen

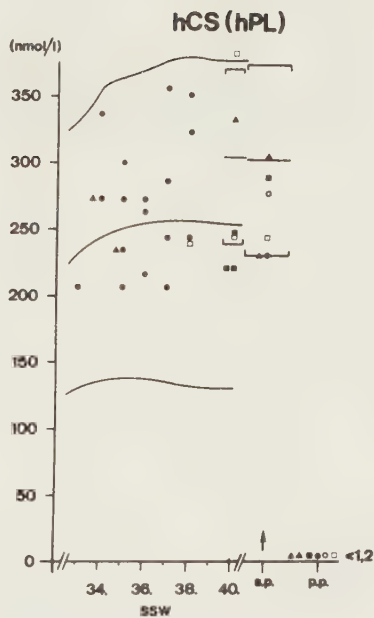
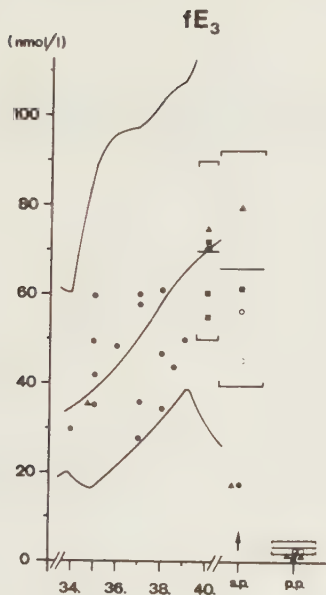
Abb. 16: Einzelmeßdaten simultaner Verlaufsuntersuchungen: der 17 β -HSD-, β -hCG-, SP₁-, rE₃- und hCS (hPL)-Konzentration im Serum subpartalen und postpartalen mütterlichen Blutes bei 5 regelwidrigen Geburten

Ergänzend dargestellt ist der nach Angaben des Östriol-Testkit-Herstellers bzw. von MELCHERT (1976) definierte rE₃- bzw. hCS-Normbereich sowie die in Serie bestimmten Serumkonzentrationen von 15 weiteren regelwidrigen Geburten.

Frühgeburt (FG); Übertragung (aü); protrahierter Geburtsverlauf (pG); Lageanomalie/Placenta adhaerens (La); rh-Dissonanz (rh)



a) Serum-17 β -HSD, - β -hCG und -SP₁



b) Serum-fE₃ und -hCS (hPL)

Die durchgezogenen Kurvenverläufe entsprechen den $\bar{x} \pm 2s_x$ - Grenzen aus MELCHERT (1976) bzw. Östriol-Testkithersteller

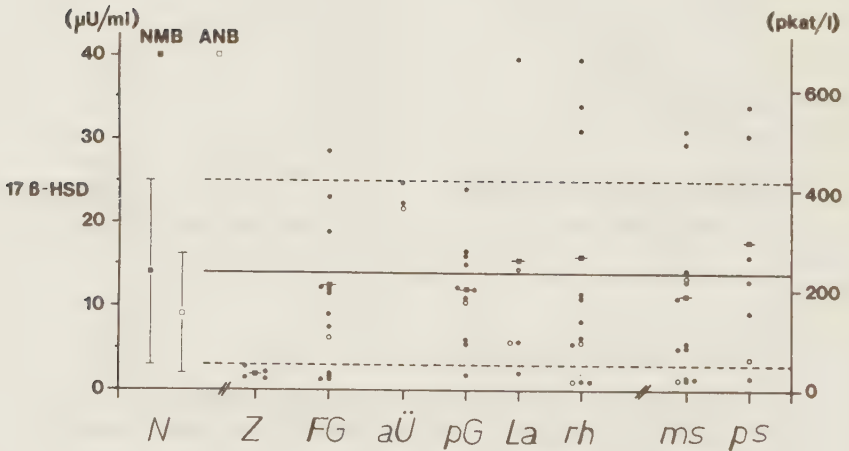
Abb. 17: Einzelmeßdaten simultaner Untersuchung der 17 β -HSD-, β -hCG- und hCS (hPL)-Konzentration im Serum postpartalen Nabelschnurblutes bei 39 regelwidrigen Geburten sowie 15 Geburten bei EPH-Gestose (Präeklampsie)

Neben der unteren Nachweisgrenze ist der Referenzbereich normaler Geburten für arterio-venöses Nabelschnurblut bzw. arterialisiertes Nabelschnurblut dargestellt

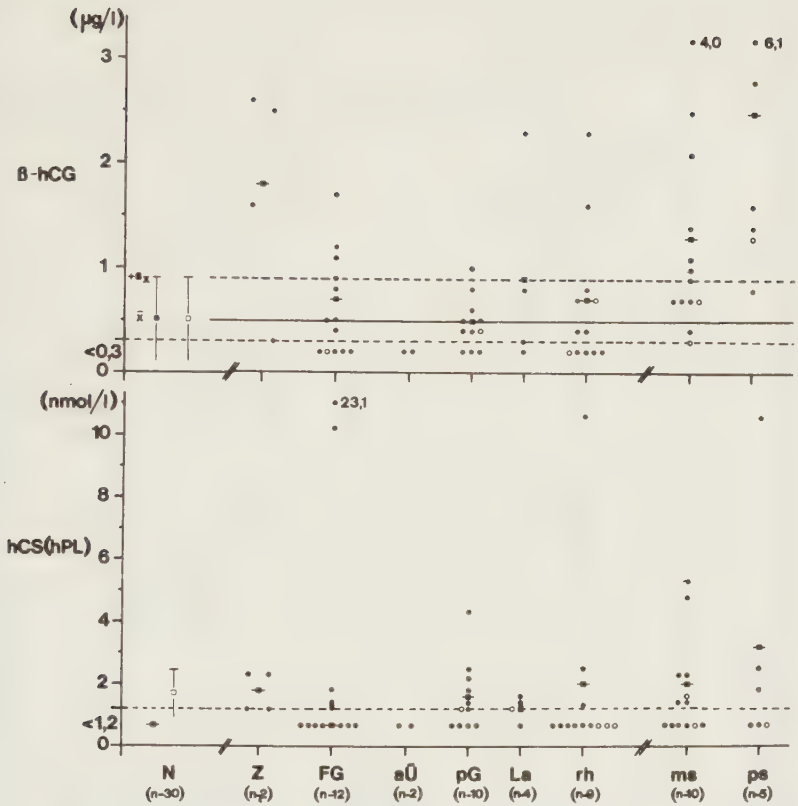
NMB (Mittelwert $\bar{x}$ / Einzelwert x_i)

ANB (Mittelwert $\bar{x}$ / Einzelwert x_i)

Z = Zwillingsgeburt; FG = Frühgeburt; aÜ = Übertragung; pG = protrahierter Geburtsverlauf; La = Lageanomalie/Placenta adhaerens; rh = rh-Dissonanz; ms = monosymptomatische, ps = polysymptomatische EPH-Gestose



a) Serum-17 β -HSD



b) Serum- β -hCG und -hCS (hPL)

Tab. 21: 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration im mütterlichen und fetalen Blut bei regelwidriger Geburt in μ U/ml (pkat/1)

	MB s.p.		MB p.p.		ANB	NMB	
	n	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$		n	$\bar{x}$
- <u>Zwillingsgeburt</u>	0	-	-	-		4	1,9 (32)
- Frühgeburt	1	17,7 (295)	6,7 (112)	6,3 (105)		12	10,7 (178)
- <u>Übertragung</u>	1	40,6 (677)	5,3 (88)	21,9 (365)		2	23,6 (393)
- <u>protr. Geburts- verlauf</u>	1	130,7 (2179)	12,8 (213)	10,5 (175)		10	12,0 (201)
- Lageanomalie	1	23,4 (390)	14,7 (245)	5,7 (95)		4	15,5 (258)
- rh-Dissonanz	2	22,2 (369)	10,6 (177)	4,3 (72)		9	16,0 (267)
$\bar{x}_{\text{gesamt}}$		42,8 (713)	10,1 (169)	8,2 (136)			12,4 (207)

Tab. 22: fE₃-Serumkonzentration im mütterlichen und fetalen Blut bei regelwidriger Geburt
in nmol/l

	MB a.p.		MB s.p.			MB p.p.		ANB	NMb
	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$		$\bar{x}$			
geburtshilfliche Regelwidrigkeit	-	-	0	-		-			(n = 41)
- <u>Zwillingsgeburt</u>	14	46,5	1	17,3		1,6			
- Frühgeburt	-	-	1	56,5		2,4			
- <u>Übertragung</u>	4	64,9	1	61,7		1,1		> 100	> 100
- <u>protr. Geburts-</u> <u>verlauf</u>	-	-	1	45,3		2,9			
- Lageanomalie	-	-	2	48,9		1,9			
- rh-Dissonanz									
$\bar{x}_{\text{gesamt}}$		51,3		46,4		1,9		> 100	> 100

Tab. 23: β -hCG-Serumkonzentration im mütterlichen und fetalen Blut bei regelwidriger Geburt in $\mu\text{g/l}$

	MB s.p.			MB p.p.		ANB	NMB	
	n	$\bar{x}$		$\bar{x}$			n	$\bar{x}$
- <u>Zwillinggeburt</u>	1	-		-		-	4	1,8
- Frühgeburt	1	9,0		0,6		< 0,3	12	0,6
- <u>Übertragung</u>	1	25,2		1,5		< 0,3	2	< 0,3
- <u>protr. Geburtsverlauf</u>	1	28,7		0,5		0,4	10	0,4
- Lageanomalie	1	39,6		1,9		0,3	4	0,8
- rh-Dissonanz	2	30,0		0,9		0,4	9	0,6
$\bar{x}_{\text{gesamt}}$		26,9		1,1		0,3		0,7

Tab. 24: hCS (hPL)-Serumkonzentration im mütterlichen und fetalen Blut bei regelwidriger Geburt
in nmol/l

	MB a.p.		MB s.p.		MB p.p.		ANB		NMB	
	n	$\bar{x}$	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	
geburtshilfliche Regelwidrigkeit										
- <u>ZwillingsgGeburt</u>	-	-	-	1		4	1,8			
- <u>Frühgeburt</u>	21	289,3	231,0	1		10	< 1,2			
- <u>Übertragung</u>	-	-	278,6	1		2	< 1,2			
- <u>protr. Geburts- verlauf</u>	2	233,0	290,7	1	< 1,2	10	1,3			
- <u>Lageanomalie</u>	-	-	244,9	1		4	< 1,2			
- <u>rh-Dissonanz</u>	-	-	267,9	2		8	< 1,2			
$\bar{x}_{\text{gesamt}}$		282,2	263,5		< 1,2		< 1,2		< 1,2	

Tab. 25: SP_i-Serumkonzentration im mütterlichen Blut bei
regelwidriger Geburt in mg/l

geburtshilfliche Regelwidrigkeit	MB s.p.	MB p.p.	n
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	
- Frühgeburt	111,9	27,3	1
- <u>Übertragung</u>	187,1	22,7	1
- <u>protr. Geburts-</u> <u>verlauf</u>	206,7	15,7	1
- Lageanomalie	180,7	63,9	1
- rh-Dissonanz	163,1	37,5	2
$\bar{x}_{\text{gesamt}}$	168,7	34,1	

3.2 Serumbefunde im mütterlichen und fetalen Blut (Abb. 16, 17)

a) Zwillingsgeburt (Z)

Bei 2 prämaturen diczygoten Gemini (unreif-hypotroph) erfolgten die Entbindungen in der 33. bzw. 35. SSW.

NMB

Im gepoolten arterio-venösen Nabelschnurblut lag die mittlere katalytische Aktivitätskonzentration der 17 β -HSD deutlich unter dem Referenzbereich des Normalkollektives. Hingegen waren die mittleren Serumkonzentrationen der beiden Proteohormone über dem Referenzbereich angesiedelt.

b) Frühgeburt (FG)

12 Fälle eines Partus prämaturs konnten untersucht werden. 5 Entbindungen war eine medikamentöse tokolytische Therapie vorausgegangen, weitere 5 Frühgeburten waren bei vorzeitigem Blasensprung erfolgt. 6 Frühgeborene hatten eine somatisch unreif-hypotrophe Reifebeurteilung erhalten.

10 Frühgeburten (infants of low birth weight) wiesen eine Schwangerschaftsdauer von weniger als 266 Tagen auf (geburtshilfliche Definition).

Der pädiatrischen Definition folgend, Neugeborene als unzeitig geborene Kinder zu klassifizieren, wenn sie vor dem 259. Schwangerschaftstag geboren wurden, sind 2 Entbindungen mit einer Schwangerschaftsdauer von 33 bzw. 34 Wochen als Frühgeburten zu interpretieren.

MB a.p.

Bei 14 mütterlichen Seren lag die mittlere Konzentration von fE_3 um 17% unter dem fE_3 -Mittelwert für die 38. SSW im unteren Normalbereich.

MB s.p. / NMB, ANB

Bei einem frühgeburtlichen Serumspecimen subpartalen mütterlichen Blutes war die 17 β -HSD-Serumaktivität um 67%, die Serumkonzentration des Steroidhormones fE₃ um 74%, die der Proteohormone β -hCG und hCS um 68% bzw. 24% sowie die des β_1 -Globulins SP₁ um 34% noch unterhalb des normalgeburtlichen Mittelwertes der 40. SSW (subpartal) gelegen. Im fetalen Blut lagen dagegen die mittleren 17 β -HSD- und β -hCG-Serumwerte in den unteren Referenzbereichen der 40. SSW; die hCS-Serumkonzentrationen waren unterhalb der unteren Nachweisgrenze angesiedelt.

MB p.p.

Postpartal konnten bei der 17 β -HSD-Aktivität wie bei den fE₃- und β -hCG-Spiegeln ebenfalls erniedrigte Konzentrationen gemessen werden. Referenzwertig waren die hCS- und SP₁-Serumkonzentrationen.

c) Übertragung (aü)

Nach klinisch unauffällig verlaufener Schwangerschaft fand eine Entbindung als relative Übertragung in der 42. SSW statt. Die Placenta wies makroskopisch-morphologische sowie feingewebliche Reifungsstörungen auf. Der Gewichts-Längen-Index war nicht verändert.

Ein weiteres Neugeborenes wurde lebensfrisch mit Überreife-Syndrom (Übertragen-hypertroph) bei fraglicher Schwangerschaftsdauer entbunden (absolute Übertragung?).

MB s.p., p.p.

Die untersuchten Serumparameter waren im mütterlichen Blut einer Specimen im normalgeburtlichen, subpartalen Referenzbereich der 40. SSW liegend.

Postpartal war lediglich die Aktivitätskonzentration der 17 β -HSD erniedrigt.

NMB , ANB

Im arterialisierten Nabelschnurblut des übertragenen Neugeborenen mit placentaren Reifungsstörungen lag bei der 17 β -HSD eine 33%ige Aktivitätserhöhung vor, während die anderen Serumparame-
ter, wie im gepoolten Nabelschnurblut, im normalgeburtlichen Referenzbereich angesiedelt waren.

d) Protrahierter Geburtsverlauf (pG)

Bei 10 regelwidrigen Fällen Erst- und Mehrgebärender in der 38. - 41. SSW verlief die Geburt protrahiert bei unterschiedlicher Genese und Ausprägung, z. T. mit fetalen Herztonalterationen bzw. drohender intrauteriner Asphyxie.

Die mittlere Gesamtgeburtsdauer betrug 16,0 h, was einer Geburtsverzögerung um etwa das 3-fache gegenüber der Norm entspricht. Die Placentalösung war im Mittel mit 7,4 min Dauer um den Faktor 1,5 verlängert.

6 Entbindungen wurden operativ-instrumentell (Re-/Section caesarea, Zangen- und Vacuumextraktion) beendet. Die klinische Vitalitätsbeurteilung der Neonata erfolgte anhand des APGAR-Scorings.

Die Blutgasanalyse am Ende der Austreibungsperiode lieferte für das native fetale Blut (n = 4) einen erniedrigten aktuellen pH-Wert von 7,21.

MB a.p. , s.p.

Im mütterlichen Blut war die mittlere hCS-Serumkonzentration antepartal mit 3% gegenüber dem normalgeburtlichen Referenzbereich erniedrigt; subpartal lag sie bei intrauteriner Hypoxie wie die mittleren fE₃-, β -hCG- und SP₁-Serumkonzentrationen bei einem peripheren Serumspecimen im normalgeburtlichen Referenzbereich. Die 17 β -HSD-Aktivität war mit 55% deutlich über dem Referenzbereich gelegen.

NMB , ANB

Alle trophoblastabhängigen Serumparameter sowohl im arterio-venösen Nabelschnurmischblut als auch im arterialisierten Nabelschnurblut lagen im normalgeburtlichen Referenzbereich.

MB p.p.

Postpartum waren die fE_3 - sowie die hCS-Serumwerte erniedrigt, die Konzentration der übrigen Serumparameter entsprach den normalgeburtlichen Serumspiegeln.

e) Lageanomalie / Placenta adhaerens (La)

Abweichend von der regelhaften Hinterhauptslage verhielten sich 3 Schwangerschaften bei klinisch unauffälligem Verlauf (39. - 40. SSW).

In einem Falle lag eine Placenta adhaerens bei atypischem Sitz vor.

MB s.p. , p.p. / NMB , ANB

Sowohl im sub- und postpartalen mütterlichen als auch im fetalen Blut waren die untersuchten Serumparameter im normalgeburtlichen Referenzbereich gelegen.

f) rh-Dissonanz (rh)

In 9 Fällen lag als Schwangerschaftswidrigkeit eine Dissonanz im Rhesus-Faktorensystem von Mutter und Neugeborenem vor.

Der indirekte COOMBS-Test war jeweils positiv (2. Stufe), der direkte in einem Falle (3. Stufe).

Die normalgewichtigen Placenten wiesen makroskopisch keine eindeutig spezifische Strukturveränderungen auf, insbesondere keine ödematöse Zottenauftreibungen.

Von normalem Geburtsverlauf waren 2 Entbindungen, während 7 Fälle der klinischen Klassifikation "regelwidrige Geburt" bzw. "Geburt bei EPH-Gestose (Präeklampsie)" zugeordnet waren.

Eine komplizierende serologische rh-Inkompatibilität der Stufe 4 wurde nicht beobachtet.

MB, S.P., P.P. / NMB, ANB

Alle untersuchten Serumparameter des mütterlichen und fetalen Blutes lagen im normalgeburthlichen Referenzbereich.

4. Geburt bei EPH-Gestose

Bei einer mittleren Schwangerschaftsdauer von 39 SSW (34. - 41. SSW), war der klinische Verlauf von 15 Schwangerschaften durch ein leichtes bis mittelschweres mono- bzw. polysymptomatisches EPH-Syndrom schwangerschaftsspezifisch kompliziert.

Die diagnostische Einteilung erfolgte symptomatisch anhand der klinischen Kardinalsymptome Schwangerschaftsödeme, Schwangerschaftsproteinurie und arterieller Schwangerschaftshypertonie ohne Gewichtung der klinischen Schweregrade.

Die mittlere Gesamt-Geburtsdauer entsprach mit 6,7 h etwa der des Normalkollektivs, ebenso die Dauer der Placentalösung mit 5,6 min.

Die Serumkonzentrationen wurden im mütterlichen und fetalen Blut bei 10 Fällen monosymptomatischer und bei 5 Fällen polysymptomatischer EPH-Gestose bestimmt.

Bei 46,7% der Spätgestose-Fälle lag eine arterielle Schwangerschaftshypertonie vor, bei 2 Fällen eine alleinige arterielle Hypertonie ("H-Gestose").

Das häufigste Symptom der Trias der Kardinalsymptome war das Schwangerschaftsödem infolge einer gesteigerten Flüssigkeitsretention.

Eklamptische (tonisch-klonische) Krampfanfälle bzw. deren Prodromalzeichen konnten nicht beobachtet werden.

4.1 Neonatale und placentare Befunde

Die Tab. 26 faßt die mittleren Körpergewichte und Neugeborenen-Körperlängen des mono- und polysymptomatischen Spätgestose-Geburtenkollektivs zusammen (Abb. 5).

Tab. 26: Mittelwerte der kindlichen Geburtsgewichte und Neugeborenen-Körperlängen bei EPH-Gestose

EPH-Syndrom	n	$\bar{x}_{NG}$ (g)	$\bar{x}_{NL}$ (cm)
- monosymptomatisch	10	3384	50,7
- polysymptomatisch	5	2922	49,6
$\bar{x}_{gesamt}$	15	3230	50,3

Die mittleren Placentagewichte der Geburten bei mono- und polysymptomatischer Spätgestose demonstriert die Tabelle 27.

Tab. 27: Mittelwerte der postpartalen Placentagewichte bei EPH-Gestose

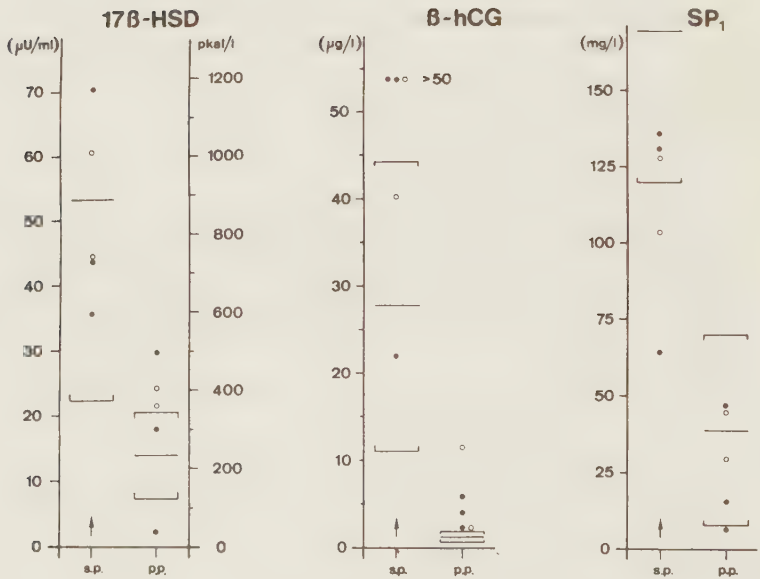
EPH-Syndrom	n	$\bar{x}_{PG}$ (g)
- monosymptomatisch	5	572
- polysymptomatisch	3	503
$\bar{x}_{gesamt}$	8	546

Der "Placenta-Quotient" aus dem Neugeborenen- und Placentagewicht bei mono- und polysymptomatischem EPH-Syndrom der Mütter mit deutlicher Disposition zur Placentainsuffizienz lag bei 6,0:1 (ms) und 5,8:1 (ps). Der Gewichts-Längen-Index betrug 66,7:1 (ms) sowie 58,9:1 (ps).

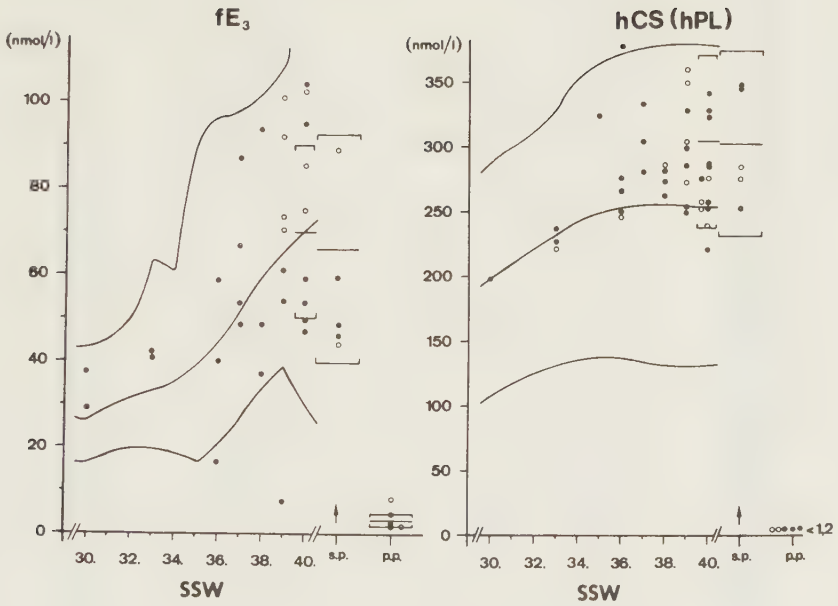
Abb. 18: Einzelmeßdaten simultaner Verlaufsuntersuchungen der 17 β -HSD-, β -hCG-, SP₁-, fE₂- und hCS (hPL)-Konzentration im Serum subpartalen und postpartalen mütterlichen blutes bei 5 Geburten bei EPH-Gestose

Ergänzend dargestellt ist der nach Angaben des Östriol-Testkit-Herstellers bzw. von MELCHERT (1976) definierte fE₂- bzw. hCS-Normbereich sowie die in Serie bestimmten Serumkonzentrationen von 9 weiteren Geburten bei EPH-Gestose.

●/○ mono-/polysymptomatische EPH-Gestose (ms/ps)



a) Serum-17 β -HSD, - β hCG und -SP₁



b) Serum-fE₃ und -hCS (hPL)

Die durchgezogenen Kurvenverläufe entsprechen den $\bar{x} \pm 2s_x$ - Grenzen aus MELCHERT (1976) bzw. Östriol-Testkithersteller

Tab. 27: Mittlere 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration im mütterlichen und fetalen Blut bei Geburt mit EPH-Gestose (Präeklampsie) in μ U/ml (pkat/l)

EPH - Syndrom	n	MB s.p.	MB p.p.	ANB	n	NMB
- monosymptomatisch	3	49,9 (813)	16,7 (278)	6,8 (113)	10	11,3 (189)
- polysymptomatisch	2	52,4 (874)	22,9 (382)	4,5 (74)	5	17,7 (294)
$\bar{x}$ gesamt		50,9 (848)	19,2 (319)	5,9 (98)		13,4 (224)

Tab. 28: Mittlere Fe_3 -Serumkonzentration im mütterlichen und fetalen Blut
bei Geburt mit EPH-Gestose (Präeklampsie) in nmol/l

EPH - Syndrom	n	MB a.p.	n	MB s.p.	MB p.p.	ANB (n = 5)	NMB (n = 15)
- monosymptomatisch	13	58,5	3	51,4	3,0	> 100	> 100
- polysymptomatisch	7	85,7	2	66,6	5,2		
$\bar{x}_{gesamt}$		68,0		57,5	3,9	> 100	> 100

Tab. 29: Mittlere β -hCG-Serumkonzentration im mütterlichen und fetalen Blut
bei Geburt mit EPH-Gestose (Präeklampsie) in $\mu\text{g/l}$

EPH - Syndrom	n	MB s.p.			MB p.p.	ANB	n	NMB
- monosymptomatisch	3	40,6			4,1	1,0	10	1,3
- polysymptomatisch	2	45,1			6,9	2,4	5	2,5
$\bar{x}_{\text{gesamt}}$		42,4			5,2	1,6		1,7

Tab. 30: Mittlere hCS (hPL)-Serumkonzentration im mütterlichen und fetalen Blut bei Geburt mit EPH-Gestose (Präeklampsie) in nmol/l

EPH - Syndrom	n	MB a.p.	n	MB s.p.	MB p.p.	ANB	n	NMB
- monosymptomatisch	16	284,6	3	316,4	< 1,2	< 1,2	10	1,8
- polysymptomatisch	9	289,4	2	281,3			5	3,0
$\bar{x}_{gesamt}$		286,4		302,5	< 1,2	< 1,2		2,2

Tab. 31: Mittlere SP₁-Serumkonzentration im mütterlichen Blut bei Geburt mit EPH-Gestose (Präeklampsie) in mg/l

EPH - Syndrom	n	MB s.p.	MB p.p.
- monosymptomatisch	3	110,4	23,0
- polysymptomatisch	2	115,8	37,2
$\bar{x}_{\text{gesamt}}$		112,6	28,7

4.2 Serumbefunde im mütterlichen und fetalen Blut (Abb. 17, 18)

a) monosymptomatische EPH-Gestose (ms)

MB a.p.

Antepartal lag sowohl die mittlere fE_3 - als auch die mittlere hCS-Serumkonzentration im normalgeburtlichen Referenzbereich.

MB s.p.

Im subpartalen mütterlichen Blut unterschritt von den trophoblastabhängigen Serumparametern die mittlere SP_1 -Serumkonzentration mit 35% nicht signifikant den Mittelwert des Referenzbereiches.

NMB , ANB

Die mittlere β -hCG-Konzentration im arterialisierten Nabelschnurblut wie im gepoolten arterio-venösen Nabelschnurblut war oberhalb des Referenzbereiches angesiedelt,

ebenso die mittlere hCS-Serumkonzentration.

Der Serumparameter 17β -HSD lagen in den normalgeburtlichen Referenzbereichen.

MB p.p.

Postpartal war die β -hCG-Serumkonzentration im mütterlichen Blut um etwa das Doppelte erhöht.

b) polysymptomatische EPH-Gestose (ps)

MB a.p.

Der Mittelwert der fE_3 - wie der hCS-Serumkonzentration lag antepartal im normalgeburtlichen Referenzbereich.

MB s.p.

Die mittlere β -hCG-Serumkonzentration war knapp über dem Referenzbereich gelegen, wohingegen die mittlere SP_1 -Serumkonzentration nicht signifikant den Mittelwert des Referenzbereiches um 32% unterschritt. Die anderen Serumparameter verhielten sich referenzwertig.

NMB , ANB

Im fetalen Blut waren die mittleren β -hCG-Serumkonzentrationen deutlich erhöht; die mittlere β -hCG-Serumkonzentration war um etwa das Doppelte angestiegen.

Ausschließlich im gepoolten Nabelschnurblut war für den mittleren hCS-Serumwert eine vergleichbare Beobachtung demonstrierbar. Die mittlere hCS-Serumkonzentration lag im arterialisierten Nabelschnurblut unterhalb der unteren Nachweisgrenze. Die mittleren 17β -HSD-Serumaktivitäten im fetalen Blut bewegten sich in den normalgeburtlichen Referenzbereichen.

MB p.p.

Postpartal war die mittlere katalytische 17β -HSD-Aktivitätskonzentration bei referenzwertigem Ausgangswert noch um etwa 10% gesteigert, ebenso die mittlere β -hCG-Serumkonzentration um das 3-fache. Die anderen trophoblastabhängigen Serumparameter lagen im normalgeburtlichen Referenzbereich.

5. SP₁-Nachweis in der Frühschwangerschaft

5.1 Serumbefunde beim Kontrollkollektiv

Aus dem mütterlichen Blut von 3 Patientinnen mit primärer bzw. sekundärer Amenorrhoe, bei denen während des Beobachtungszeitraumes keine Konzeption zustandegekommen war, wurden 44 Serumproben zur Festlegung der Sensitivität des SP₁-Testansatzes (Chargenreihe II und III) quantitativ bestimmt.

Die definierte untere Nachweisgrenze /Ag/Min lag unter Routineinkubationsbedingungen (ohne kalte Vorinkubation) bei 5,0 µg SP₁/1 Serum.

5.2 Serumbefunde bei Frühschwangerschaften

Bei 2 Sterilitätspatientinnen mit anovulatorischen Zyklusstörungen (Pat. L.St., Pat. R.Z.) konnte eine Schwangerschaft gesichert werden, wobei die Entbindungen spontan und zeitgerecht erfolgten.

Wie aus der Abb. 19 hervorgeht, ist bei der SP₁-RIA-Bestimmung der frühestmögliche Zeitpunkt eines positiven SP₁-Nachweises im Schwangerenserum zwischen dem 17. und 21. Tag post ovulationem gegeben.

Die Frühschwangerschaft der Pat. L.St. konnte nach der Tabelle 32 bereits 18 Tage p.o., die der Pat. R.Z. 22 Tage p.o. endokrinologisch gesichert werden. Bei der Pat. R.Z. war 8 Tage p.o., bereits während der Implantations- und Differenzierungsphase des Trophoblasten, der erste, allerdings nicht positive, SP₁-Nachweis im mütterlichen Serum geführt worden.

Etwa 50 - 60 Tage p.m. bzw. 15 - 30 Tage nach dem erstmaligen positiven Nachweis (7. - 9. SSW p.m.) erreichte der SP₁-Serumspiegel nach raschem Konzentrationsanstieg in beiden Frühgraviditäten im mütterlichen Blut 0,5 mg/l. Etwa 1 - 2 Monate (8. - 12. SSW p.m.)

nach dem positiven Nachweis wurde im Serum der beiden Frühschwangeren die SP_1 -Konzentration von 1,0 mg/l überschritten (Abb. 19).

Tab. 32: Frühestmöglicher Zeitpunkt eines positiven SP_1 -Nachweises während der Frühschwangerschaft in 2 gesicherten Fällen

	Pat. L.St.		Pat. R.Z.	
	Tage	SP_1 ($\mu\text{g/l}$)	Tage	SP_1 ($\mu\text{g/l}$)
vor der Ovulation	14	< 5	9	< 5
Ovulation	15		10	
nach der Ovulation	17	< 5	21	< 5
positiver Nachweis	18	8	22	10

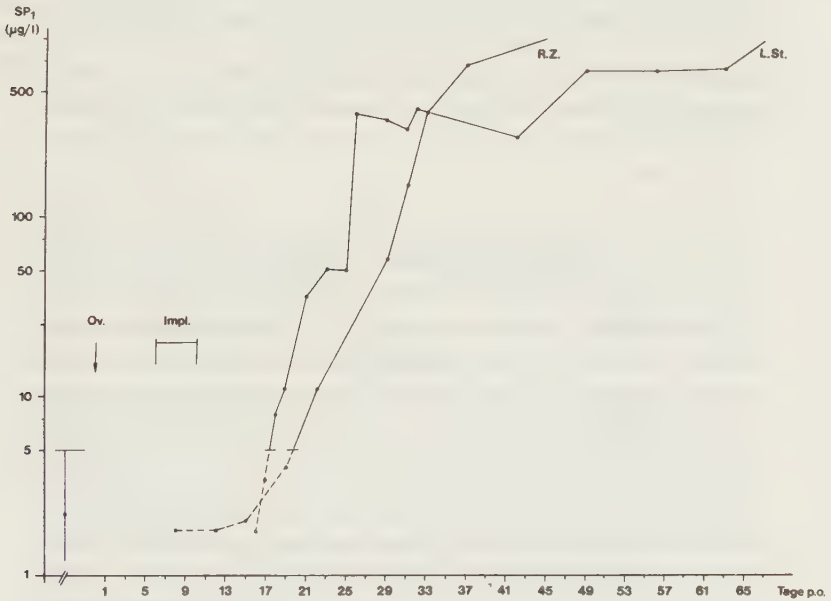
Abb. 19: Verlauf der SP_1 -Serumkonzentration im mütterlichen Blut
bei 2 gesicherten Frühschwangerschaften

Die untere Nachweisgrenze liegt bei $5,0 \mu\text{g } SP_1 / \text{l Serum}$; darüber ist der SP_1 -Nachweis positiv.

Die logarithmische Ordinate gibt die SP_1 -Serumkonzentration in $\mu\text{g/l}$ wieder, die lineare Abszisse die Tage post ovulationem.

Ov. : Ovulation

Impl. : Blastocysten-Implantation



IV. DISKUSSION

Die geburtshilfliche wie perinatalmedizinische Erkenntnis, die Säuglingssterblichkeit effizient weiter senken zu können, wenn eine Verminderung der Frühsterblichkeit, insbesondere der Neugeborenen-Mortalität im Kreißsaal, erreicht wird, lenkte die Geburtshilfe auf eine fortlaufende Überwachung von Schwangerschafts- und Geburtsverlauf mittels biophysikalischer sowie biochemisch-endokriner Methoden.

Als Maxime der modernen Geburtshilfe, die sich an den Risiken orientiert, gilt es folgendes Risikokonzept zu erfüllen.

"Schwangerenvorsorge plus intensivierte Geburtsüberwachung sind geeignet, gefährdete Störungen zu erkennen, so daß bei frühzeitiger Intervention vitale Bedrohungen abgewendet oder verringert werden kann" (RIEGEL, 1980).

Seitdem die Humanplacenta in ihrer schwangerschaftsadaptiven endokrinen Funktion beschrieben werden konnte, trat im homöostatischen Grenzbereich zwischen fetalem und mütterlichem Kompartiment die Humanplacenta als Mediator-Organ in den Vordergrund der Schwangerenvorsorge und der intensivierten Geburtsüberwachung. Hierbei gewannen hormonanalytische Untersuchungen zunehmend an Bedeutung, um die funktionelle Integrität placenterer Strukturen (Trophoblast) zu beurteilen.

Während der Gesamtproteingehalt im Serum bei ungestörtem Schwangerschaftsverlauf rückläufig ist und das Serumproteinmuster schwangerschaftsbedingten Veränderungen unterliegt, werden vom Syncytiotrophoblasten der Humanplacenta einerseits Proteine unterschiedlicher biomolekularer Funktionsausprägung, wie Enzyme und Proteohormone, andererseits Steroidhormone synthetisiert und sezerniert.

So werden eine Reihe von trophoblastischen Serumproteinen und Hormonen als klinisch relevante Indizes für den fetoplacentaren Funktionszustand diskutiert, da ihre abfallende Serumkonzentration eine Funktionseinschränkung vornehmlich des Trophoblasten anzeigen

können. Der Placentainsuffizienz, infolge einer frühzeitigen chronischen EPH-Gestose, kommt hierbei besondere Beachtung zu.

Der Zusammenhang zwischen subpartal (während des Geburtsmechanismus) auftretenden Veränderungen des Trophoblasten und der Konzentrationsveränderung schwangerschaftsspezifischer Proteine und Hormone im mütterlichen und fetalen Blut erscheint als unzureichend untersucht.

Ergänzend zur Mikroblutanalyse wiesen LETCHWORTH und CHARD (1972), YATES (1973) und ENGLAND et al. (1974) auf die prognostische Bedeutung der serienmäßigen, subpartalen hCS-Bestimmung als "Placenta-Funktionstest" hin, indem sie bei größeren Kollektiven nach normal verlaufener Schwangerschaft die hCS-Serumkonzentration, bei erstmals unter der Wehentätigkeit bzw. zum Zeitpunkt der Entbindung beobachteten fetalen Komplikationen infolge einer Placentainsuffizienz analysierten.

1. Normalgeburtliche neonatale und placentare Parameter

Gegenüber den Mittelwert- bzw. 50-Percentilangaben der gebräuchlichen Somatogramme (KUNZE und MURKEN, 1974) ist das ermittelte Neugeborenengewicht der Knaben um 3 - 6%, das der Mädchen um 9 - 10% und die Körperlänge der Knaben um 2%, die der Mädchen um 4 - 5% erhöht. Mit etwa 16% ist das Placentalgewicht gegenüber den Mittelwertangaben der geburtshilflichen Literatur auffallend erhöht.

Die symmetrischen Häufigkeitsverteilungen der Körpermeßwerte der reif-eutrophen Neugeborenen und des postpartalen Placentalgewichtes entsprachen approximativ einer Normalverteilung nach GAUSS.

Die Gesamt-Geburtsdauer sowie die Dauer der Placentalösung einerseits, der "Placentaquotient" und Gewichts-Längen-Index andererseits lagen im Bereich der in der Literatur vorgegebenen Norm.

Den Normalwertangaben von BIDLINGMAIER und WITT (1977) folgend, errechnet sich in Abhängigkeit vom Abnabelungsmodus ein absolutes Gesamt-Blutvolumen für die reifen Neugeborenen am Termin von

290 - 440 ml, literaturgemäß etwa 10% relatives Blutvolumen.

Unter Berücksichtigung des intervillösen Zwischenzottenspaltes der Humanplacenta umfaßt der haemodynamisch wirksame Verteilungsraum der fetoplacentaren Einheit durchschnittlich 460 - 690 ml.

Da der somatische Entwicklungszustand von Neugeborenen durch das Geburtsgewicht und die Körperlänge klinisch beurteilt werden kann, wurden diese Körpermeßwerte sowie das Placentagewicht statistisch vergleichend betrachtet. Dabei zeigte sich, unabhängig vom Neugeborenensexus, eine signifikante Abhängigkeit des Körpergewichtes der eutrophen Reifgeborenen vom Gewicht (Volumen) der Humanplacenta.

2. Die untersuchten trophoblastabhängigen Serumparameter bei normaler (regelhafter) Geburt

Als "trophoblastabhängige Serumparameter" wurden, aufgrund ihrer trophoblastären Synthese- bzw. Aktivitätslokalisation einerseits und des hohen Abhängigkeitsmaßes ihrer zirkulierenden Serumspiegel vom Volumen des funktionsfähigen Placentagewebes andererseits, folgende Serums-substanzen bezeichnet:

- 17 β -Hydroxysteroid:NAD(P)-Oxydoreduktase
- freies Östriol
- Human Chorionic Gonadotropin, freie β -Untereinheit
- Human Chorionic Somatomammotropin
- schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glycoprotein

Nach der Probenahme unterschieden, wurde zur Festlegung eines normalgeburthlichen Referenzbereiches mütterliches und fetales Blut simultan gewonnen und das Serum mit radiochemischen bzw. radioimmunologischen Methoden quantitativ analysiert.

Zur Bestimmung der katalytischen 17 β -HSD-Aktivität im Serum wurde die radiochemische Radioassay-Methode von LÜBBERT und POLLOW (1975) sowie LÜBBERT (1977) angewandt. Dieser standardisierte Assay beruht auf der Messung der katalysierten Substratkonversionsrate

von tritiummarkiertem Östradiol-17 β (C₁₈H₂₄O₂) zu ³H-Östron (C₁₈H₂₂O₂).

Jener Zwei-Substrat-Reaktion wurde das Schema des geordneten Mechanismus (compulsory order mechanism) bei der Bildung eines ternären 17 β -HSD-Substrat-Cosubstrat-Komplexes zugrunde gelegt (MICHEL et al., 1976). Da hieraus die Aktivitätskonzentration des Enzyms durch die Funktion der Initialgeschwindigkeit der biokatalysierten Reaktion definiert ist, ergibt sich nur bei hinreichend linearen Umsatzkurven eine verwertbare Proportionalität.

Diese zwingende enzymkinetische Voraussetzung ist in der vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zur bisherigen Meßmethodik von BREUER et al. (1968), PATT (1971) und PLOTTI et al. (1972), erfüllt. Nach Untersuchungen von LÜBBERT und POLLOW (1975) sowie LÜBBERT (1977) verlief bei der Standard-Radioassay-Methode die Konzentration des Umsatzproduktes Östron bezüglich Inkubationszeit und Enzymprotein-Konzentration über 3 h streng linear proportional.

Bei der Zuverlässigkeitsbeurteilung der angewandten analytischen Testansätze erwiesen sich der Standard-Radioassay resp. die Radioimmunoassays als hinreichend spezifisch, richtig, präzise und empfindlich. Die Radioimmunoassays waren auf größere Untersuchungszahlen anwendbar und im Gegensatz zum Standard-Radioassay ohne großen Zeitaufwand durchzuführen.

Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren waren dadurch außerordentlich erschwert, daß einerseits Unterschiede in der Bestimmungsmethodik und in der Abgrenzung von Normalbereichen vorlagen, andererseits die untersuchten Populationen häufig unklar klinisch definiert oder selektiert waren.

Spezifische und unspezifische, biokatalytisch aktive Proteine des humanen Placentagewebes wurden mit unterschiedlichen histochemischen wie biochemischen Analysemethoden untersucht und dargestellt (AMORSO, 1952; PAGE und GLENDENING, 1954; PAGE, 1955; THOMSEN, 1955, 1958; DIXON und WEBB, 1958; KYANK, 1958; STRAUSS und HIRSCH, 1963; WACHSTEIN et al., 1963; STARK und KAUFMANN, 1971).

Neben placentaspezifischen Gewebsproteinen (PP) und schwangerschafts-assoziierten Plasmaproteinen (PAPP) wurde eine ganze Reihe von zellgebundenen Enzymaktivitäten mit vermeintlich typischen Verlaufssänderungen resp. Veränderungen im Isoenzymmuster während der normalen und pathologischen Schwangerschaft beschrieben (Kapitel 2.2). Die klinische Signifikanz, der Grad einer zuverlässigen Verwertbarkeit, dieser Enzyme für eine Verlaufsdiagnostik in der Schwangerschaft erscheint bis dato recht unzulänglich.

Während von den trophoblastabhängigen Serumparametern freies Östriol, β -hCG und hCS bekannt ist, daß sie von der Humanplacenta synthetisiert und sezerniert werden, war ungeklärt, durch welche Mechanismen die Östradiol-sensitive 17β -Hydroxysteroid:NAD(P)-Oxydoreduktase als Zellenzym placentarer Herkunft freigesetzt und an das Blut der Schwangeren wie an das fetale Blut abgegeben wird.

So wurde bei klinisch regelrechtem Geburtsmechanismus während der Austreibungsperiode (entsprechend 2. Geburtsphase nach MARTIUS, 1977) im peripheren mütterlichen Blut die 17β -HSD-Aktivität simultan mit den genannten trophoblastabhängigen Serumparametern gewonnen.

Dabei wurde von der klinischen Beobachtung ausgegangen, daß in dieser Geburtsperiode, insbesondere während der Austreibungs- bzw. Preßwehen, das größte hypoxische Gefährdungsmoment für die fetoplacentare Einheit besteht. Dies kann zu einer acidotischen Stoffwechsellage in der Placenta führen.

Ausgehend von dem Konzept der klinisch-chemischen Leberfunktions-Testung durch die "organspezifischen" Hepatocytenenzymssysteme, soll eine analog entwickelte Arbeitshypothese zur subpartalen 17β -HSD-Freisetzung vorgestellt werden.

Die Arbeitsgruppen von BREUER, PATT und LÜBBERT konnten zeigen, daß die extracellulär ausschließlich im Schwangerenserum bestimmte 17 β -HSD als "Serumenzym" mit der in Humanplacenta-Homogenaten nachgewiesenen, intracellulären 17 β -HSD-Aktivität weitgehend identisch ist und dieses membrangebundene Enzym möglicherweise aus dem Placentagewebe ins periphere mütterliche Blut übertreten kann.

Im Rahmen dieser Studien diskutierten BREUER et al. (1968), PATT (1971) und PATT et al. (1974) die Frage, inwieweit mit der extracellulären Aktivitätsbestimmung der 17 β -HSD im Schwangerenserum frühzeitig diagnostische Rückschlüsse auf ungestörte oder pathologische Funktionszustände der fetoplacentaren Einheit möglich sind. 1969 berichteten diese Autorengruppe über eine Steigerung der katalytischen 17 β -HSD-Aktivität im Plasma bei akuten Schädigungen des Placentagewebes, insbesondere des Trophoblasten, die zu frischen Zellnekrosen führten. Eine pathologisch gesteigerte, schubartige oder kontinuierliche Freisetzung dieser zellständigen Enzymaktivität sollte die Folge der Infarzierung sein. Daneben spielen eine schwangerschaftsadaptive, physiologische Produktionserhöhung der 17 β -HSD-Enzymsynthese sowie die physiologische "Zellmauserung" (KUSS, 1974) des Placentagewebes eine Rolle.

In der vorliegenden Arbeit konnte radiochemisch nachgewiesen werden, daß die funktionstüchtigen Placentazellen der 40. SSW eine wesentlich höhere katalytische Enzymaktivität der 17 β -HSD aufweisen als das periphere mütterliche Blut oder das Nabelschnurblut. So sind unter experimentellen Bedingungen die in den humanplacentaren Mikrosomen-Fractionen an reorientierte ER-Membranfragmente, vermutlich insbesondere an die Außenmembran, assoziierte 17 β -HSD-Aktivitäten (POLLOW und LÜBBERT, 1975; POLLOW et al., 1975) gegenüber den katalytischen Aktivitätskonzentrationen im mütterlichen und fetalen Serum mindestens um den Faktor 10^3 erhöht.

Dieser Konzentrationsgradient der 17 β -HSD-Enzymaktivität zwischen den intra- und extraplacentaren, mütterlichen und fetalen Kompartimenten kann nur durch einen kontinuierlichen, intakten Energiestoffwechsel der humanplacentaren Zellen, insbesondere des Trophoblasten, aufrecht erhalten werden.

In vitro weisen die Zellen des Trophoblasten eine reiche Enzymausstattung mit Häufungen von Mitochondrien aus bei einem hohen Redoxpotential- und Sauerstoffeigenbedarf. Neben einer mechanischen Verkleinerung der Innenfläche des Cavum uteri, kommt es unter den flächenverschiebenden Uteruskontraktionen und -retraktionen zu einer akuten lokalen Reduzierung der stoffaustauschenden Placentahaftfläche mit einer Herabsetzung des pO_2 und der Perfusion. Quantitativ vergleichbar erfolgt eine synchrone Zunahme der metabolischen Acidose im mütterlichen und fetalen Blut.

Hypothese, Teil 1:

Kommt es unter den Austreibungs- bzw. Preßwehen zu einer

akuten hypoxischen und

akuten mechanischen Zellschädigung mit irreversiblen Veränderungen (aktuelle hämodynamische Placenta-Insuffizienz mit metabolischer Acidose in der Zelle) der energetischen Balance und der Zellmembraneigenschaften infolge des

Sistierens vitaler Teilfunktionen der Zellen (hypoxischer Mitochondrienschaden), strömt entlang des diaplacentaren Konzentrations- und elektrochemischen Potentialgradienten die an Membranen assoziierte und im Cytosol gelöste 17 β -HSD-Aktivität vermehrt in das umgebende Blut ab. Es folgt ein meßbarer Aktivitätsanstieg des zellständigen Enzyms im mütterlichen und fetalen Blut in Abhängigkeit von der Austrittsgeschwindigkeit und dem Grad des intracellulären Energiedefizits im Trophoblastgewebe.

Zwei Befunde anderer Autoren sind in diesem Zusammenhang hervorzuheben:

- 1) Aktivitätsänderungen der zellgebundenen 17 β -HSD bei Hypoxie in den Placentazotten wurden von SHARP et al. (1972) enzymhistochemisch untersucht. Sie wiesen dabei einen Hypoxydosebedingten Abfall der intracellulären, histochemischen Enzymaktivität selektiv im Trophoblastengewebe nach.

- 2) Infolge der (mechanischen) Placentalösung steigt sub partum im mütterlichen Blut die Serumaktivitätskonzentration der Transaminasen GOT (E C 2.6.1.1) und GPT (E C 2.6.1.2) kurzfristig an.

Einen täglichen Aktivitätsverlust von 0,5% (LÜBBERT, 1977) unter den enzymstabilisierenden Lagerungs- und Inkubationsbedingungen voraussetzend, wurde zum Zeitpunkt der Austreibungsperiode die 17 β -HSD-Serumkonzentration im mütterlichen Blut zu 70 μ U/ml (1150 pkat/l) bestimmt; der Maximalwert lag bei 130 μ U/ml (2200 pkat/l).

Hypothese, Teil 2:

Weiterhin gilt es arbeitshypothetisch anzunehmen, daß die Ausdehnung und der Grad der akut hypoxisch und mechanisch geschädigten Bezirke des Syncytiotrophoblasten parallel durch das Ausmaß der 17 β -HSD-Aktivitätssteigerung im mütterlichen Serum quantitativ erfaßbar wird.

Die Arbeitshypothese erscheint zumindest in ihrem ersten Aussageteil durch Befunde von LÜBBERT (1977) gestützt. LÜBBERT konnte bei 4 normalen Geburten und 2 Zwillingsgeburten während der Ausstoßung der Placenta eine gegenüber dem Geburtsbeginn in der 40. SSW um das zwei- bis dreifach höhere Enzymaktivität der 17 β -HSD im mütterlichen Serum nachweisen.

Die bei 11 Normalschwangeren zum definierten Zeitpunkt der Austreibungsperiode gemessenen Aktivitätskonzentrationen der 17 β -HSD von 22 - 84 μ U/ml (368-1405 pkat/l) entsprachen den Serumbefunden von LÜBBERT (1977) für den Zeitraum von der Muttermundöffnung bis zur Entbindung des Kindes mit 30 - 60 μ U/ml (n = 4).

Eine weitere Stützung der Arbeitshypothese ist in dem von LÜBBERT beschriebenen akuten Aktivitätsanstieg der 17 β -HSD bei der Ausstoßung der Placenta durch den vorangegangenen Mechanismus der Placentalösung zu sehen.

Während der Placentalösung kommt es, wahrscheinlich durch die letzte Austreibungswehe bzw. durch die erste Nachgeburtswehe, innerhalb der spongiösen, teilweise degenerativ veränderten Decidua basalis zu einer kurzzeitigen großflächigen Verschiebung zwischen der Uterusmuskulatur und der wenig elastischen Placenta fetalis. Dies dürfte als der Zeitpunkt der größten mechanischen und hypoxischen Schädigung im Trophoblasten mit kurzfristig zusätzlich verstärktem Ausstrom der 17 β -HSD-Aktivität interpretierbar sein. So müssen definierte Aktivitätsmessungen der 17 β -HSD im Retroplacentarblut während der Nachgeburtsperiode Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, um diese arbeitshypothetischen Überlegungen weiterzuführen.

Hypothese, Teil 3:

Bei der subpartalen Probenahme peripheren mütterlichen Blutes zur Aktivitätsbestimmung der 17 β -HSD sollte deshalb beachtet werden, daß unter den Uteruskontraktionen der Austreibungsperiode (20 - 60 min Dauer) neben einer Reduzierung bzw. Aufhebung der arteriellen Blutzufuhr zur Placenta (reduziertes maternales Placentaminutenvolumen) im Sinne einer akuten Placenta-Ischämie auch der venöse Rückfluß aus der Placenta stagnieren kann (MARTIN, 1971). Wird bei einem klinisch homogenen normalgeburthlichen Kollektiv während eines Zeitpunktes, der sowohl mit als auch ohne preßperiodische Wehenakmen einhergeht, undefinierterweise mütterliches Blut entnommen, könnten sich bei diesen unterschiedlich wirksamen uteroplacentaren Durchblutungsbedingungen größere intra- und interindividuelle Aktivitätsschwankungen der 17 β -HSD im Serum ergeben, wie sie hier gemessen werden konnten (VK > 50%).

Während BREUER et al. (1968, 1969) bereits 18 h post partum keinen 17 β -HSD-katalysierten Östradiol-Umsatz mehr im mütterlichen Plasma nachweisen konnte und LÜBBERT (1977) ebenso von einer rasch abfallenden 17 β -HSD-Serumaktivität nach der Ausstoßung der Placenta berichtete, lag nach den eigenen Ergebnissen die Aktivitätskonzentration des Enzyms 4 Tage post partum noch bei etwa einem Viertel der subpartalen Serumaktivität.

Die errechnete biologische Halbwertszeit der 17 β -HSD im postpartalen mütterlichen Blut von 2,1 Tagen entspricht der biologischen Halbwertszeit von etwa 2-3 Tagen für solche Zellenzyme, die nach akuter Organschädigung ins periphere Blut austreten. Die Inaktivierung (Eliminationsgeschwindigkeit) der 17 β -HSD ist in ihrer Größenordnung vergleichbar mit der cytoplasmatischen resp. mitochondrialen Hepatocytenenzyme GOT und GPT im Blut.

In der Literatur (LETCHWORTH et al., 1971; BERLE et al., 1972, 1973; SCIARRA et al., 1973) wird diskutiert, daß bei fehlendem biologischem Kontrollmechanismus die relativ hohen peripheren Plasmakonzentrationen der Serumparameter fE₃, β -hCG, hCS und SP₁ eine autonome Synthese- und Sekretionsleistung der Humanplacenta in Abhängigkeit vom Volumen des funktionsfähigen Trophoblasten widerspiegeln.

Nach normal verlaufener Schwangerschaft konnte von verschiedenen Untersuchern unter der Geburt keine Veränderung des Gesamtprotein- spiegels festgestellt werden.

Daß insbesondere fE₃ sowie die trophoblastischen Proteine β -hCG, hCS und SP₁ während der Austreibungsperiode weder einen kurzfristigen, zur 17 β -HSD-Aktivität simultanen Ausstrom aus den Trophoblasten unterliegen, noch einen vorübergehenden Anstieg durch die Kontraktionen Uterus erfahren, konnte bei den 11 Normalgeburten eindeutig gezeigt werden. Bei keinem dieser trophoblastabhängigen Serumparameter konnte eine Konzentrationsänderung subpartal **festgestellt werden.**

Ebenso dürfte eine endokrin regulative Bedeutung dieser Serumparameter für den spontanen Wehenbeginn ausgeschlossen sein.

HINGKERS (1977) beobachtete bei Schwangeren mit weiblichen Feten gegenüber denen mit männlichen eine erhöhte Gesamt-hCG-Ausscheidung in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (22. - 42. SSW). Diese an den fetalen Sexus gebundene Mehrproduktion von nativem hCG könnte die bei Müttern mit weiblichen Neugeborenen subpartal um 32% erhöht gemessene hCG-Konzentration im Vergleich zu jenen mit männlichen Neonata erklären.

Entgegen den Befunden von LINDBERG und NILSSON (1973) konnten BERLE et al. (1973) berichten, daß in der Hälfte der Fälle ($n = 12$) während der spontanen oder induzierten Wehentätigkeit ein initialer Anstieg der hCS-Konzentration bis zu 100% festzustellen war, die kontinuierlich bis zur Geburt der Placenta abfiel. Die Autoren führten dies auf eine kurzfristig vermehrte hCS-Ausschüttung in den mütterlichen Kreislauf zurück. Kritischerweise muß andererseits jedoch ein deutlich verzögerter Ausstrom des hCS aus der Humanplacenta angenommen werden (KLOPPER und HUGHES, 1978), so daß auch hier die Definition des Zeitpunktes der subpartalen Blutentnahme für eine exakte Befundinterpretation bedeutsam sein könnte.

Von der 36. SSW an wurde bei einem größeren bereinigten Schwangerenkollektiv, das kein Placentainsuffizienz-Syndrom bot, der Literatur gemäß ein kontinuierlicher Konzentrationsanstieg des freien Östriols im Serum von 32 - 61 nmol/l bis auf 50 - 85 nmol/l in der 40. SSW nachgewiesen. Danach sinkt die fE_3 -Serumkonzentration zur 41. SSW mäßiggradig ab.

Subpartal liegt beim normalgeburtlichen Kollektiv ($n = 11$) die Steroidhormon-Serumkonzentration mit 66 nmol/l unverändert im antepartalen Bereich von 50 - 90 nmol/l.

Ebenfalls wiesen die freie spezifische β -subunit des Human Chorionic Gonadotropins sowie das Human Chorionic Somatomammotropin während der Austreibungsperiode mit 11 - 45 $\mu\text{g/l}$ bzw. 231 - 375 nmol/l keine subpartale Konzentrationsveränderungen im mütterlichen Serum auf, lag der antepartale hCS-Konzentrationsbereich bei 239 - 372 nmol/l.

HAY und LORSCHIEDER (1976) resp. SPELLACY et al. (1976) berichteten von einer positiven Korrelation zwischen dem Neugeborengewicht und der zuletzt gemessenen fE_3 -Serumkonzentration (im dritten Schwangerschaftstrimester) resp. mit dem hCS-Serumspiegel. Diese statistisch linearen Zusammenhänge konnten bei dem untersuchten normalgeburtlichen Kollektiv nicht nachvollzogen werden.

Nach SPELLACY et al. (1979) besteht bei Risikoschwangeren mit EPH-Gestose, Diabetes mellitus, Übertragung sowie bei intrauteriner Wachstumsretardierung eine positive Korrelation zwischen den Serum-

konzentrationen von fE_3 und hCS. Die zu geringen Stichprobenumfänge der regelwidrigen Geburten ließen keine adäquate statistische Überprüfung zu.

RECK et al. (1979) beobachtete bei Normalschwangeren der 38. - 41. SSW eine negative Korrelation des freien Östriols zum Plasma-Cortisolspiegel.

Die von GORDON et al. (1977) sowie von TATRA und SCHEIBER (1978) für die zweite Schwangerschaftshälfte nachgewiesene positive Korrelation zwischen der SP_1 - und der hCS-Serumkonzentration konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Ebenso erscheint eine positive Korrelation zum Neugeborenen- und Placentagewicht umstritten (LIN et al., 1974, 1976; TATRA et al., 1974; GORDON et al., 1977).

GRUDZINSKAS et al. (1978) wiesen eine positive Korrelation zwischen dem mütterlichen SP_1 -Serumspiegel und der SP_1 -Fruchtwasserkonzentration nach.

Die subpartalen Serumbefunde zusammenfassend, muß in dieser Synopse die Frage offen bleiben, auf welchen gemeinsamen endokrinen Mechanismus die positive Korrelation zwischen der 17β -HSD-Serumaktivität und der hCS-Serumkonzentration im mütterlichen Blut sowie im arterialisierten Nabelschnurblut zurückzuführen ist.

Daß die Unterbrechung des 17β -HSD-, Hormon- und SP_1 -Stromes im mütterlichen Blutkreislauf am Ende der Schwangerschaft sekundärer Natur ist, konnte bestätigt werden.

Bereits 4 Tage nach dem Sistieren der Trophoblastaktivität wurde die fE_3 -Serumkonzentration im mütterlichen Blut in der Größenordnung des innersekretorischen Basalwertes nichtschwangerer Frauen bestimmt. Dieser rapide postpartale Konzentrationsabfall entspricht den Befunden in der Literatur.

Nach TULCHINSKY und ABRAHAM (1971), PODOBA et al. (1973), KLOPPER et al. (1978) beträgt die turnover time für fE_3 methodenabhängig etwa 6 - 30 min. Hierbei wird ein postpartaler Rückstrom aus dem mütterlichen Interstitium angenommen.

Während die hCS-Serumkonzentration 4 Tage post partum stark rückläufig unter der unteren Nachweisgrenze lag (LIN et al., 1976), war die β -hCG-Konzentration noch knapp oberhalb des endokrinen Basalwertes Nichtschwangerer angesiedelt. GEIGER (1974) konnte hCS 3 Tage post partum noch in einer Serumkonzentration von etwa 0,4 nmol/l nachweisen.

Nach SPELLACY et al. (1966), BECK und DAUGHADAY (1967), GRUMBACH et al. (1968), SINGER et al. (1970), SAMAAAN et al. (1971), HARTOG (1972), PAVLOU et al. (1972) and KLOPPER et al. (1978) liegt die biologische Halbwertszeit des hCS mit einem Rückstrom-Effekt bei 10 - 30 min. Damit ist, bei einem Syntheseabfall des hCS infolge einer akuten Placentaschädigung, innerhalb klinisch-diagnostisch hinreichend kurzer Zeit mit einer abfallenden hCS-Serumkonzentration im zirkulierenden mütterlichen Blut zu rechnen.

Die Serumkonzentration des schwangerschaftsassozierten β_1 -Glycoproteins war mit 120 - 220 mg/l in der Austreibungsperiode nicht verändert. Noch 4 Tage post partum war mit 39 mg/l die SP_1 -Serumkonzentration erhöht nachweisbar. So errechnete sich die biologische Halbwertszeit zu 44 h; Ergebnisse anderer Autoren bestätigen diese Größenordnung der turnover time. Auch hier wird ein Rückstrom aus dem mütterlichen Interstitium angenommen.

Mit 17 - 45 h (BOHN, 1974; CORDON et al., 1977; KLOPPER et al., 1978; MENABAWAY et al., 1979; PLUTA et al., 1979; ELVERS et al., 1980) erscheint die Eliminationsgeschwindigkeit des SP_1 für eine aktuelle Funktionsdiagnostik der Placenta als relativ lange im Gegensatz zur prognostischen Überwachung bei Schwangerschaftskomplikationen. Im Serum konnte noch 6 Wochen nach dem Sistieren der Trophoblastaktivität SP_1 in Spuren nachgewiesen werden (EIERMANN et al., 1981).

Aus den vom Feten zur Placenta venosiertes Blut führenden Aa. umbilicales sowie aus der arterialisiertes Blut-dem Feten zuführenden V. umbilicalis der Nabelschnur wurden zum Zeitpunkt der Nachgeburtsperiode, während der Placentalösung, arterialisiertes (n = 11) und gepooltes arteriovenöses Nabelschnurblut (n = 30) gewonnen.

Die katalytische Aktivitätskonzentration der 17 β -HSD lag postpartal im arterialisierten Nabelschnurblut mit etwa 9 μ U/ml (150 pkat/l) deutlich unterhalb der des Nabelschnürmischblutes mit 14 μ U/ml (230 pkat/l). Das arterio-venöse Verhältnis der Aktivitätskonzentration entspricht damit etwa 3:2. Entgegen den geschlechtsspezifischen Befunden im subpartalen mütterlichen Serum liegen die höheren 17 β -HSD-Konzentrationen im Nabelschnurblut der männlichen Neugeborenen.

HART (1966) hatte der 17 β -HSD des Trophoblasten eine wesentliche Funktion in der fetoplacentaren Steroidhormon-Biosynthese zugeordnet. Der 17 β -HSD-Lokalisation im Chorion-Bindegewebe wie in den fetalen Blutgefäßschichten kam die Funktion einer physiologischen "Enzymbarriere" zu, gegen den diaplacentaren Übertritt reichlich angebotener, biochemisch hochaktiver 17 β -Hydroxysteroiden in den fetalen Stoffwechsel. Mittels 17 β -HSD-katalysierter Oxydation wird dabei innergeweblich das Östradiol-17 β in das biologisch wesentlich weniger aktive 17-Ketosteroid Östron überführt.

Diese protektive Funktion der placentaren 17 β -HSD wurde von LÜBBERT und POLLOW (1975) spezifiziert, indem ihr die intracelluläre Regulation der Östradiol-Konzentration mit der Maßgabe zuerkannt wurde, diese Enzymaktivität blockiere konzentrationsabhängig die proliferationsstimulierende Östradiol-Wirkung in der fetoplacentaren Einheit (defense mechanism). Diese Leistung der Konvertierung eines hochwirksamen Steroids kann vermutlich dazu beitragen, im Feten ein ihm adäquates Hormonäquilibrium entstehen zu lassen.

Die Wasserstoffionenkonzentration im nativen fetalen Blut war physiologisch und entsprach etwa dem pH-Wert der Phosphat-gepufferten Inkubationslösungen des 17 β -HSD-Bestimmungsansatzes.

Die im fetalen Blut eindeutig nachgewiesenen 17 β -HSD-Aktivitäten mit gefäßdifferenten Serumkonzentrationen sprechen dafür, daß das 17 β -HSD-Enzymsystem im Funktionskreis der fetoplacentaren Einheit nicht nur placentaren, sondern auch fetalen Ursprungs sein muß, legt man den "defense mechanism" der Placenta zugrunde.

Das arterialisierte Nabelschnurvenenblut transportiert relative hohe Konzentrationen an Östradiol-17 β zum Feten, wo es während

der fetalen Leberpassage auch zu Östron umgewandelt wird. Ob diese hepatocelluläre Konvertierung ebenfalls 17β -HSD-vermittelt abläuft, bedarf weiterer histo- und radiochemischer Studien.

PLOTTI et al. (1972, 1975) untersuchten mit dem "unstabilisierten" Assaysystem der Arbeitsgruppe von BREUER (1968) ebenfalls die Serumaktivitätskonzentration der 17β -HSD im Nabelschnurblut und im mütterlichen Blut. In den Aa. umbilicales lag die 17β -HSD-Aktivität wesentlich über der im mütterlichen Blut; sie war ihrerseits über der Aktivitätskonzentration in der Umbilicalvene gelegen.

Bei den mechanisch-physikalischen Austauschvorgängen in der Humanplacenta durch Stoffbewegungen via syncytio-capillare Stoffwechselmembran bedarf der Diffusionskoeffizient (1. FICKsches Gesetz) einer besonderen Beachtung, geht in seine Funktion u.a. die Fettlöslichkeit ein. Entlang der fetomaternen "Lipoidbarriere" der Placentamembran ist demnach eine einfache Stoffbewegung des freien, fettlöslichen Östriols ($MG < 600$) gegenüber den großmolekular strukturierten, hydrophilen Proteohormonen ($MG 20.000 - 60.000$) zu erwarten.

Nach den Literaturangaben entsprechen im fetalen Plasma die Östrogenkonzentrationen einerseits denen im peripheren mütterlichen Blut. Einige Autoren wiesen andererseits im mütterlichen Blut niedrigere Östrogenkonzentrationen als im Nabelschnurblut nach.

Die 17β -Serumkonzentration des fetalen Blutes war oberhalb der Nachweisgrenze von 100 nmol/l gelegen, was eine hohe Konzentrationserhöhung um mindestens den Faktor 2 gegenüber den ante- und subpartalen Serumwerten des Steroidhormons im mütterlichen Blut bedeutet.

Dieser Serumbefund belegt die Auffassung, daß bei der Östriolbiosynthese die fetal synthetisierten Precursoren mit etwa 90% überwiegen und damit die peripher gemessene mütterliche Östriolserumkonzentration den endokrinen fetoplacentaren Funktionszustand reflektiert.

Mit $0,5 \mu\text{g/l}$ bzw. mit $< 1,2 - 1,7 \text{ nmol/l}$ war im fetalen Blutkreislauf die β -hCG- bzw. hCS-Serumkonzentration gegenüber den mütter-

lichen Konzentrationen zwar äußerst niedrig ($\leq 1\%$), aber dennoch sicher nachweisbar.

BRUNER (1951) wies im mütterlichen Gewebe 10-fach höhere hCG-Konzentrationen nach als im fetalen. Dieses Konzentrationsgefälle wurde auf eine feto-placentare Barriere für hCG zurückgeführt.

Bei beiden Proteohormonen wurden übereinstimmend mit den Befunden im mütterlichen Blut, im gepoolten Nabelschnurblut die höheren Serumkonzentrationen bei den weiblichen Neonata bestimmt.

Dagegen fanden BERLE (1968) im Plasma ($n = 60$) aus Nabelarterie und -vene eine statistisch signifikante Konzentrationsdifferenz des nativen hCG. Im Nabelschnurvenenblut lag der hCG-Serumspiegel um das 1,5-fache höher. Die Autoren führten diesen Befund auf eine fetale hCG-Metabolisierung in der Leber und auf eine renale Ausscheidung in das Fruchtwasser zurück, was nach eigenen Ergebnissen nicht bestätigt werden kann. Betrug nach dem ersten Schwangerschaftstrimenon im Schwangerenserum die hCG-Konzentration etwa $50 \mu\text{g/l}$, entsprach nach GEIGER (1974) die hCG-Serumkonzentration in der fetalen Nabelvene nur etwa $1/300$ dieses mütterlichen Serumwertes.

Wie bei den Ergebnissen von BERLE und Mitarbeiter war auch hier die Konzentration des hCG in der Nabelarterie niedriger.

Im fetalen Serum konnte GEIGER (1974), die vorliegenden Ergebnisse bestätigend, ebenfalls nur etwa $0,3\%$ der mütterlichen hCS-Serumkonzentration im Gegensatz zu Befunden von LAURITZEN und LEHMANN (1965) nachweisen, so daß auch für das hCS-Proteid wie für die β -hCG-subunit eine feto-maternale "Lipoid-Barriere" der Placentamembran angenommen werden muß. Ältere Ergebnisse von GRUMBACH und KAPLAN (1964) sowie KAPLAN und GRUMBACH (1965) untermauern eindeutig diese Forderung.

Das SP_1 -Globulin wurde, bei einem ausgeprägten Konzentrationsgradienten zum mütterlichen Blut, im fetalen Blut ohne arterio-venöse Differenz mit etwa $300 \mu\text{g/l}$ sicher bestimmt. Zuvor konnte auch durch GRUDZINSKAS et al. (1977) im Nabelschnurblut SP_1 in sehr geringer Serumkonzentration nachgewiesen werden.

3. Die untersuchten trophoblastabhängigen Serumparameter bei regelwidriger Geburt sowie bei EPH-Gestose

In Anlehnung an die Placentainsuffizienz-Einteilung von GRUENWALD (1963) werden im folgenden 31 Entbindungen mit prototypisch-diagnostischen Hinweisen für disponierende Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen zusammengefaßt. Die "prototypischen Komplikationen" Zwillingschwangerschaft, Übertragung und mono- und polysymptomatische EPH-Gestosen können ein subchronisches oder chronisches Placentainsuffizienz-Syndrom aufweisen, hingegen ist bei der Komplikation des protrahierten Geburtsverlaufes ein sekundär akutes Placentainsuffizienz-Syndrom zu erwarten.

80% des Schwangerenkollektivs mit retrospektiv vorgenommener Einteilung in mono- und polysymptomatische EPH-Gestose sui generis waren Erstgebärende, was der Literatur entspricht.

Die folgende Spätgestose-Einteilung hat sich bewährt:

Als Schwangerschaftsödeme (E) mit geringem Krankheitswert wurden klinisch sowohl die in den abhängigen Körperpartien lokalisierten als auch die generalisierten Ödembildungen aufgefaßt. Die früheste Ödemmanifestation lag in der 34. SSW.

Eine Schwangerschaftsproteinurie (P) lag vereinbarungsgemäß dann vor, wenn die glomeruläre Proteinpermeation den Grenzwert von 300 mg im 24-Stunden-Urin überstieg.

Die arterielle Schwangerschaftshypertonie (H) als "hypertensive disorder in pregnancy" wurde klinisch in eine grenzwertige sowie in eine symptomatische Hypertension unterschieden. Unter Zugrundelegung des MAP-2-Wertes wurde als grenzwertige Schwangerschaftshypertonie ein arterieller Blutdruck von 103 - 117 mm Hg (13,8 - 15,6 kPa), als symptomatische Hypertonie ein MAP-2-Wert über 117 mm Hg (> 15,6 kPa) definiert.

Acht Spätgestose-Fälle wiesen monosymptomatisch klinisch manifeste Schwangerschaftsödeme (E-Gestose), 2 Entbindungen eine arterielle Schwangerschaftshypertonie mit grenzwertigen MAP-2-Werten auf (H-Gestose).

Polysymptomatisch lagen bei 3 Schwangerschaftsverläufen (EH-Gestose) sowohl lokalisierte Schwangerschaftödeme als auch eine grenzwertige bzw. eine symptomatische Hypertonie (MAP-2-Wert: 103 - 123 mm Hg) vor. Zwei Schwangere entwickelten ein mittelschweres Vollbild einer EPH-Gestose mit lokalisierten bzw. generalisierten Schwangerschaftsödemem, einer Proteinurie von über 1000 mg/24-Stunden-Urin sowie MAP-2-Werte von 107 und 127 mm Hg (14,2 und 16,9 kPa).

Bei dem als regelwidrig von den Normalbefunden abweichend klassifizierten, atypischen Geburtenkollektiv läßt sich die Gesamtheit (n = 41) der kindlichen Geburtsgewichte und der Neugeborenen-Körperlängen

von dem normalgeburtlichen Kollektiv unterscheiden. Dagegen **lag** bei der Gesamtheit (n = 22) der Placentagewichte sowie bei den jeweiligen Risikogruppierungen mit Disposition zur Placentainsuffizienz kein **Unterschied vor**.

Im einzelnen ergab sich lediglich für die kindlichen Geburtsgewichte sowie für die Neugeborenen-Körperlängen bei den Zwillingsgeburten (n = 2) sowie bei den Frühgeburten geburtshilflicher und pädiatrischer Definition (n = 12) ein hinreichender Unterschied gegenüber den Normalgeburten.

Der "Placenta-Quotient" wie der Gewichts-Längen-Index war bei den beiden Zwillingsgeburten um die Hälfte erniedrigt, bei den Übertragungen leicht erhöht und bei den Geburten mit protrahiertem Verlauf unverändert.

Das gesamte Geburtenkollektiv (n = 15) mit leichtem bis mittelschwerem EPH-Syndrom der Mütter unterschied sich bezüglich des Neugeborenen-Körpergewichtes vom normalgeburtlichen Kollektiv.

Das erniedrigte Körpergewicht der Neugeborenen bei mittelschwerer polysymptomatischer EPH-Gestose unterschied sich signifikant von dem des normalgeburtlichen Kollektivs, während beim monosymptomatischen Spätgestose-Kollektiv das Neugeborenen-gewicht im normalgeburtlichen Referenzbereich lag.

Das Neugeborenengewicht des Kollektivs mit polysymptomatischer EPH-Gestose entspricht im Vergleich mit dem von MELCHERT (1976) bei monosymptomatischer Gestose mit Hypertonie (H-Gestose) definierter Graduierung ermittelten Neugeborenengewicht genau dem Grad 3. Es muß daher angenommen werden, daß die Beeinträchtigung der fetoplacentaren Einheit im wesentlichen durch die arterielle Hypertonie bestimmt ist. So konnte MELCHERT (1976) weder bei monosymptomatischer Gestose mit Ödembildung oder Proteinurie, noch bei polysymptomatischer EPH-Gestose eine signifikante Beeinträchtigung des Neugeborenengewichtes feststellen.

Für die Placentagewichte ($n = 8$) bei mono- und polysymptomatischer EPH-Gestose konnten die oben genannten statistischen Befunde nicht nachvollzogen werden, zudem bekanntermaßen das Placentagewicht bei schwerer EPH-Gestose eher zunehmen kann.

Für die Neugeborenen-Körperlängen wurde bei polysymptomatischer EPH-Gestose ein Unterschied zum Normalkollektiv nachweisbar.

War der "Placenta-Quotient" beim polysymptomatischen EPH-Gestose-Kollektiv nicht eindeutig erniedrigt, lag bei vermuteter subchronischer Placentainsuffizienz der Gewichts-Längen-Index um etwa 16% unterhalb des normalgeburtlichen Index (small for date-babies).

Sowohl die Gesamt-Geburtsdauer als auch die Dauer der Placentalösung waren hierbei normalwertig.

BREUER et al. (1969) wiesen eine gesteigerte 17β -HSD-Plasmaaktivität in der Zwillingsgravidität nach. Bei zwei Zwillingsgeburten konnte LÜBBERT (1977) gegenüber den Einlingsgeburten von erhöhten 17β -HSD-Aktivitätskonzentrationen im subpartalen mütterlichen Serum bei ähnlichem Aktivitätsprofil berichten.

Demgegenüber wurden im Nabelschnurmischblut zweier prämaturnen Geminageburten erniedrigte 17β -HSD-Serumaktivitäten gemessen.

Erhöht waren im Nabelschnurmischblut die Serumspiegel der Proteohormone β -hCG und hCS. Dies spiegelt die Plasmabefunde

für beide Proteohormone im mütterlichen Blut in der Zwillingschwangerschaft wieder (SAXENA et al., 1969; GENAZZANI et al., 1971; GAROFF und SEPPÄLÄ, 1973; BELLMANN und LANG, 1973; YLIKORKALA, 1973; MELCHERT, 1976; LIN et al., 1977). In einem Fall von Zwillingen berichteten BERLE und SCHULTZE-MOSGAU (1968) von im Normalbereich liegenden hCG-Plasmakonzentrationen im Nabelschnurblut.

Nach TEMPFER et al. (1977), LIN et al. (1977) sowie PLUTA et al. (1979) ist die mütterliche SP_1 -Serumkonzentration bei Gemini-Schwangerschaften erhöht nachweisbar.

Bei einem Fall mit relativer Übertragung (ohne dystrophische Veränderungen des Kindes) waren im mütterlichen und fetalen Blut, ebenso im fetalen Blut der beiden Fälle, mit Ausnahme der 17 β -HSD-Aktivität alle trophoblastabhängigen Serumparameter referenzwertig.

Da bei Tragzeitüberschreitung keine chronisch nutritive Placentainsuffizienz nachgewiesen werden konnte, war die subpartale FE_3 -Serumkonzentration wie auch die der Proteohormone, erwartungsgemäß unauffällig.

BREUER et al. (1969) konnte bei Übertragung von einer gesteigerten katalytischen 17 β -HSD-Aktivität berichten. BERLE et al. (1973) und MELCHERT (1976) wiesen bestätigend normalwertige hCS-Serumwerte bei Schwangerschaftsverläufen mit Neugeborenen nach, die ein Überreife-Syndrom aufwiesen.

Die Beobachtung von BREUER und Mitarbeitern im mütterlichen Plasma konnte in 2 Fällen für das fetale Blut nachvollzogen werden, wo eine bis um ein Drittel gesteigerte 17 β -HSD-Serumaktivität bestimmt wurde.

Hier lag eine prolongierte Tragzeit von mehr als 294 Tagen vor, so daß eine Placentainsuffizienz zu erwarten war. Als morphologisches Substrat zu den Serumbefunden fand sich eine Placenta mit makroskopischen und mikroskopischen Reifungsstörungen, die im Sinne einer parenchymatösen Degeneration des Zottentrophoblasten zu interpretieren sind.

Während 10 Entbindungen war der Geburtsverlauf protrahiert und z. T. durch eine drohende intrauterine Asphyxie ("fetal distress") kompliziert, wobei sowohl die Gesamtgeburtsdauer als auch die Placentalösung um etwa das Doppelte verlängert waren.

Die aktuelle Wasserstoffionenkonzentration im nativen Fetalblut war mit pH 7,21 in der Austreibungsperiode signifikant erniedrigt. Der pH-Wert entsprach einer Präacidose des feto-placentaren Stoffwechsels.

Subpartal lag bei einem Fall mit intrauteriner Hypoxie die mütterliche Konzentration des fE_3 , β -hCG, hCS und des SP_1 im normalgeburtlichen Referenzbereich; die subpartalen fE_3 - und hCS-Serumspiegel entsprachen den antepartal gemessenen Werten.

Die katalytische 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration war infolge einer möglichen akuten hämodynamischen Placentainsuffizienz gegenüber den subpartalen Serumwerten der Normalgeburten um etwa das Doppelte gesteigert, so daß dieser Serumbefund im Sinne der Arbeitshypothese (Teil 1) interpretiert werden kann.

Hiernach können bei einem protrahierten Geburtsverlauf, insbesondere bei einer protrahiert verlaufenden Austreibungsperiode, vermehrt mechanische, vor allem aber hypoxische Zellschädigungen des Trophoblastgewebes auftreten mit langdauerndem, exzessivem Abstrom des zellgebundenen 17 β -HSD-Enzyms ins umgebende mütterliche Blut.

DADZE (1970) konnte ergänzend von erhöhten 17 β -HSD-Aktivitäten im mütterlichen Blut bei intrauteriner Asphyxie berichten.

Im fetalen Blut waren neben der katalytischen 17 β -HSD-Aktivität die Serumkonzentrationen der beiden Proteohormone β -hCG und hCS referenzwertig, so daß der zuvor arbeitshypothetisch geforderte, vermehrte Ausstrom der 17 β -HSD zumindest nicht für das fetale Kompartiment reproduzierbar war. Dabei müssen sowohl ein ungleichmäßiger hämodynamischer Abstrom der Enzymaktivität ins umgebende fetale Blut bei akuter Placentainsuffizienz, als auch eine Aktivitätsminderung bei präacidotischer Stoffwechsellage im fetalen Blut angenommen werden.

Bei mono- und polysymptomatischer EPH-Gestose lagen die antepartalen fE_3 - und hCS-Serumkonzentrationen im normalgeburtlichen Referenzbereich.

Bei kleinem Geburtenkollektiv war im mütterlichen Blut beim mono- wie beim polysymptomatischen EPH-Syndrom von den untersuchten trophoblastabhängigen Serumparametern subpartal lediglich neben einer Konzentrationserhöhung des β -hCG, die SP_1 -Serumkonzentration hinreichend verändert. Sie lag unterhalb des Referenzbereiches.

Es besteht nach KNAPSTEIN und MELCHERT (1978) eine signifikant positive Korrelation erniedrigter Östriol- und hCS-Serumkonzentrationen und herabgesetzter Meßwerte für die neonatale Körpergröße und das Neugeborenengewicht (small for date-babies) einerseits sowie zu den Parametern Placentagröße und -gewicht andererseits.

Von diesen statistischen Zusammenhängen ausgehend, können die antepartal und unter der Geburt unverändert referenzwertigen fE_3 - und hCS-Serumkonzentrationen mit den ebenfalls referenzwertigen Placentagewichten und dem "Placenta-Quotient" bei mono- und polysymptomatischem EPH-Syndrom, desweiteren mit den referenzwertigen Neugeborenengewichten bei monosymptomatischer EPH-Gestose begründet werden.

Während eine Reihe von Autoren bestätigend signifikant erniedrigte SP_1 -Serumkonzentrationen bei EPH-Gestose in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad nachweisen konnten (TATRA et al., 1974; TEMPFER et al., 1977; GRUDZINSKAS et al., 1978; TATRA und SCHEIBER, 1978; WEBER et al., 1980), berichteten LIN et al. (1977) sowie PLUTA et al. (1979) von normalwertigen SP_1 -Serumspiegeln.

Eine Anzahl von Einzeluntersuchungen zu den Konzentrationsverhältnissen der placentaren Proteohormone unter der EPH-Gestose (Literaturübersicht bei MELCHERT (1976) und DUDENHAUSEN (1978)) beschreiben bei leicht verlaufender (monosymptomatischer) EPH-Gestose normalwertige Plasmakonzentrationen.

Die hCS-Plasmaspiegel waren bei mittelschweren und schweren Spätgestosen, insbesondere mit arterieller Hypertonie, sowie beim klinischen EPH-Vollbild pathologisch herabgesetzt (KELLER et al., 1971;

SPELLACY et al., 1971; SPONA und JANISCH, 1971; GENAZZANI et al., 1972; LETCHWORTH und CHARD, 1972; LINDBERG und NILSSON, 1973; SPELLACY, 1974; KELLY et al., 1975).

Die bei den beiden mittelschweren polysymptomatischen EPH-Gestosen mit symptomatischer und grenzwertiger Hypertonie als erhöht gefundene β -hCG-Serumkonzentration wird durch andere β -hCG-Serumbefunde für EPH-Gestosen mit schwerer arterieller Hypertonie bestätigt.

Im gepoolten Nabelschnurblut waren die Serumkonzentrationen der Proteohormone β -hCG und hCS sowohl bei monosymptomatischem als auch bei polysymptomatischem EPH-Syndrom erhöht; bei den beiden Fällen polysymptomatischer EPH-Gestose um etwa das Doppelte.

Für das arterialisierte Nabelschnurblut ließen sich diese Serumbe- funde nur für das β -hCG bestätigen, hCS war nicht nachweisbar.

BERLE (1968) sowie BERLE und SCHULTZE-MOSGAU (1966, 1968) wiesen bei 4 leichten, monosymptomatischen EPH-Gestose-Fällen im fetalen Plasma (Nabelvenenblut) normalwertige hCG-Konzentrationen nach.

Vergleichende Morphometrien an Humanplacenten nach normalen Schwangerschaftsverläufen sowie nach Schwangerschaften mit EPH-Gestose zeigen, daß namentlich beim EPH-Syndrom durch eine chronische Placentainsuffizienz sowohl das Placentavolumen als auch die gesamte Zottenoberfläche um 25 - 30% verringert ist (AHERNE und DUNNILL, 1966; BENDER, 1974).

Durch eine EPH-Gestose regressiv veränderte Humanplacenten können infolge von peri- wie intervillösen Fibrinmonomer-Komplexablagerungen eine erschwerte Diffusion durch die syncytiocapillare Stoffwechselmembran bei degeneriertem und devitalisiertem Zottentrophoblasten (haemorrhagische Infarkte) aufweisen.

Bei schwerer hypertensiver Spätgestose (hypertensive disorder) fanden BROWNE und VEALL (1953) durch direkte Messungen eine um maximal etwa 60%, andere Autoren eine bis zu 50%, gegenüber der Norm verminderte intervillöse resp. choriodeciduale Placentaper-

fusion durch stenosierende Strombahnveränderungen im maternen uteroplacentaren System. DIXON et al. (1963) bestätigten diese Minderperfusionsbefunde. Nach HEILMANN und SIEKMANN (1981) sind weitere Faktoren, wie mikrorheologische Veränderungen und herabgesetzte Vaskularisationsgrade der Endzotten bei lokaler Perfusionsminderung, hämodynamisch bedeutsam. Als unmittelbare Folge lokalisierter Mikrozirkulationsstörungen kann eine Herabsetzung des pO_2 mit metabolischer Acidose des betroffenen Trophoblastgewebes eintreten.

Die Verringerung und Mißverteilung des Placentaminutenvolumens unter einer Steigerung der Plasmaviskosität, bei einer Zunahme des syncytiocapillaren Membrandurchmessers, geht qualitativ mit einem chronischen Abbau diaplacentarer Potential- und Konzentrationsgradienten einher.

Diese Befunde einer zellulär-parenchymatösen wie hämodynamischen Placentainsuffizienz bei EPH-Gestose lassen annehmen, daß unter dem Geburtsmechanismus ein, über dem Referenzbereich meßbarer, diaplacentarer Aktivitätsanstieg der zellständigen 17β -HSD im mütterlichen Blut ausbleiben kann. Entsprechend muß die allmähliche Verminderung der Gesamtoberfläche der Placenta aufgrund der lokalen zellulären Degeneration des Zottentrophoblasten von 90 - 100% zum Zeitpunkt der Geburt eine Verminderung der absoluten gesamtgeweblichen 17β -HSD-Aktivitätskonzentration im Syncytiotrophoblasten zur Folge haben. Beispielsweise wies GILLE (1981) durch morphologische Untersuchungen der Humanplacenta nach EPH-Gestose mittels der Fluoreszenzantikörpertechnik nach, daß die geringe oder fehlende SP_1 -Konzentration im Trophoblastepithel ein morphologisches Korrelat der geschädigten Placenta zu den niedrigen SP_1 -Plasmawerten darstellt.

Wie im subpartalen mütterlichen Serum, so lag auch im fetalen Blut die 17β -HSD-Aktivität bei den monosymptomatischen wie bei den polysymptomatischen Gestose-Fällen unverändert im normalgeburtlichen Referenzbereich.

Einerseits entsprechen diese Aktivitätsbefunde den Angaben von DADZE (1970), der von normalwertigen Serumaktivitäten der 17β -HSD

bei gestotisch komplizierten Schwangerschaftsverläufen berichtete, andererseits beschrieben BREUER et al. (1969) erniedrigte, PATT (1971) dagegen erhöhte Aktivitätskonzentrationen.

Da in den zugrunde gelegten Arbeiten zum 17 β -HSD-Aktivitätsverlauf bei EPH-Gestose keine reproduzierbare begriffliche Definition des EPH-Syndroms vorgenommen wurde und auch keine zuverlässige Methodik zum Enzymaktivitätsnachweis vorlag, muß die Frage offen bleiben, ob und wie sich die Dauer und der klinische Schweregrad einer gestotisch bedingten Placentainsuffizienz im Schwangerschaftsverlauf auf die 17 β -HSD-Aktivität im mütterlichen und fetalen Blut auswirkt.

Bei klinisch manifester EPH-Gestose kann hypothetischerweise erwartet werden, daß nach einer entsprechenden Latenzzeit (Phase 1) sich eine durch zunehmende präplacentare Mangel durchblutung sowie durch Mikrozirkulationsstörungen entwickelnde chronische Hypoxie und metabolischer Acidose der Trophoblastzellen, in einer zweiten Phase mit akuter zellulärer-parenchymatöser Insuffizienz (partielle oder totale Zottendegeneration und -nekrose) eine vermehrte aia-placentare Ausströmung der zellständigen 17 β -HSD-Aktivität bewirkt. Die Vorgabe einer entsprechenden Latenzphase mit normalwertiger 17 β -HSD-Aktivität im Serum beruht auf den histochemischen Placentabefunden von BAUST et al. (1973), die die 17 β -HSD als histochemisch relativ stabile Enzymaktivität interpretieren, die zunächst intracellulär nicht durch schwangerschaftspathologische Veränderungen beeinflusbar ist.

In einer dritten Phase ist die zunächst noch durch den gestörten Zellmetabolismus ansteigende Aktivitätskurve der 17 β -HSD im mütterlichen Serum zu einem Zeitpunkt unter den Normalbereich rückläufig, wo die Insuffizienz zelluläre Strukturen des Trophoblasten devitalisiert (anämische Placentainfarkte) und zum Syncytiotrophoblastenschwund führt.

Dieses modellhafte Aktivitätsprofil könnte die unterschiedlichen Serumaktivitätsbefunde des 17 β -HSD-Enzyms bei EPH-Gestose im mütterlichen Blut durch Probenahmen bei zeitlich recht unterschiedlichen Insuffizienz- und Infarzierungsgraden syncytiotrophoblastärer

Strukturen erklären.

Zudem würde die subpartal als referenzwertig gemessenen katalytischen Aktivitätskonzentrationen der 17 β -HSD im mütterlichen und fetalen Serum einen relativen Wiederanstieg der 17 β -HSD bei erneut gestörtem Zellmetabolismus des noch intakt verbliebenden Syncytiotrophoblasten unter der Austreibungsperiode bedeuten.

Legt man in einer weiteren Überlegung dem Zustandekommen der EPH-Gestose und ihren regressiven Placentaveränderungen Störungen im mütterlichen Hormonhaushalt, insbesondere ein Konzentrationsdefizit des Schwangerschaftsschutzhormones Progesteron, ursächlich zugrunde (Übersicht bei PATTERSON, 1979), so gilt es den funktionellen Zusammenhang zwischen der 17 β -HSD-Aktivitätskonzentration und der absinkenden Progesteron-Biosynthese im Syncytiotrophoblasten zu diskutieren.

Vermutlich wird die Konzentration des placentaren 17 β -HSD-Systems multihormonell reguliert, insbesondere über den Progesteron-Rezeptoren-Mechanismus (GENZ et al., 1977; GHRAF et al., 1977; FOLLOW und LÜBBERT, 1975; LÜBBERT et al., 1978).

TSENG und GURPIDE (1975) konnten von einer Progesteron-induzierten 17 β -HSD-Synthese im Endometrium berichten, wodurch das Konzentrationsgleichgewicht von biologisch aktivem Östradiol-17 β und Östron zugunsten von Östradiol-17 β verschoben wurde.

Diesen neueren Befunden folgend, könnte im Syncytiotrophoblasten die, bei einer klinisch manifesten EPH-Gestose defizitär werdende, Progesteronproduktion die Syntheserate des 17 β -HSD-Enzyms möglicherweise im Sinne eines positiven Rückkopplungsmechanismus drosseln resp. blockieren. Analog der Beobachtung von TSENG und GURPIDE würde sich in der Folgezeit das Konzentrationsverhältnis von Östradiol-17 β und Östron stärker auf die Seite des Östradiols verlagern. Entgegen der postulierten "17 β -HSD-Enzymbarriere" gelangte das biologisch aktivere Östradiol-17 β vermehrt in den fetalen Stoffwechsel. Welche Folgezustände diese Störung des "adäquaten Hormon-äquilibriums" beim Feten provozieren kann, bedarf weiterer endokrinologischer Studien. Ebenso ist ungeklärt, welche Bedeutung in diesem Funktionszusammenhang der nachgewiesenen Reduktion des Pro-

gestersons durch die 17β -HSD zukommen könnte.

Bei Diabetes mellitus unter der Schwangerschaft, dessen wichtige Komplikation die EPH-Gestose mit Placentainsuffizienz und Hydramnion darstellen kann, ist die 17β -HSD-Aktivität im mütterlichen Blut deutlich erhöht (BREUER et al., 1969; DADZE, 1970; PATT, 1971). Die Angaben für die Proteohormone β -hCG und hCS zeigten keine typischen Konzentrationsverläufe (SAXENA et al., 1969; SINGER et al., 1970; SELENKOW et al., 1971; SPELLACY et al., 1971; SPONA und JANISCH, 1971; COHEN et al., 1973; URSELL et al., 1973), ebenso der SP_1 -Serumspiegel (TATRA et al., 1974; GRUDZINSKAS et al., 1977; TEMPFER et al., 1977).

Aus dem regelwidrigen Geburtenkollektiv (ohne Disposition zur Placentainsuffizienz) konnten 12 Frühgeburten untersucht werden, wobei 6 prämatüre Neugeborene als unreif-hypotroph beurteilt wurden.

Die antepartal im mütterlichen Blut bestimmten fE_3 -Serumkonzentrationen waren unterhalb des freien Östriol-Serumspiegels der 38. SSW im unteren Normalbereich gelegen. Gegenüber den Angaben von MELCHERT (1976) lagen die hCS-Serumkonzentrationen geringgradig erhöht im oberen Normbereich. Im fetalen Blut waren die Serumkonzentrationen der 17β -HSD-Aktivität und des Proteohormons β -hCG referenzwertig. Während die fE_3 -Serumkonzentrationen oberhalb der oberen Nachweisgrenze lagen, waren keine sicheren hCS-Serumspiegel im frühgeburtlichen fetalen Blut nachweisbar.

Im mütterlichen Blut war die fE_3 -Serumkonzentration am auffälligsten erniedrigt, gefolgt von der 17β -HSD- und β -hCG-Konzentration. Die hCS- und SP_1 -Serumwerte waren vergleichenderweise mäßiggradig im normalgeburtlichen Referenzbereich erniedrigt.

Nachweislich unterhalb des unteren Normbereiches für die 37. SSW lagen die frühgeburtlichen Serumspiegel von fE_3 und β -hCG.

Konnten BREUER et al. (1969) bei tieferem Sitz der Placenta von erniedrigten 17β -HSD-Aktivitäten während des Schwangerschaftsverlaufes im mütterlichen Blut berichten, so waren sowohl bei 3 Fällen mit einer Regelwidrigkeit der kindlichen Lage als auch bei einer Retentio placentae im Sinne einer Placenta adhaerens mit atypischem

Sitz im subpartalen mütterlichen und fetalen Blut die Serumkonzentrationen aller untersuchten trophoblastabhängigen Serumparame-
ter referenzwertig.

Diese subpartalen Serumbefunde konnten ebenfalls in 9 Fällen von
Dissonanz (Stufe 2 - 3) im rh-Faktorensystem von Mutter und Kind
erhoben werden. Keiner der Schwangerschaftsverläufe war durch eine
serologische rh-Inkompatibilität der Stufe 4 (Morbus haemolyticus
neonatorum) kompliziert.

Während BREUER et al. (1969) bei rh-Inkompatibilität herabgesetzte
17 β -HSD-Aktivitäten im mütterlichen Plasma messen konnten, gaben
PATT et al. (1973) erhöhte Aktivitätskonzentrationen an.

Die erniedrigte 17 β -HSD-Aktivität im Plasma könnte durch das Zottenödem der Placenta hervorgerufen werden, das zunächst die Durchblutung des Capillarsystems durch eine Einengung der intervillösen Blutbahn vermindert oder blockiert. Eine haemolytische Freisetzung einer intraerythrocytären 17 β -HSD-Aktivität infolge der rh-Inkompatibilität könnte eine Erhöhung der Aktivitätskonzentration im mütterlichen Blut bewirken. Der Übertritt fetaler roter Blutelemente in den intervillösen Raum und somit in den mütterlichen Kreislauf konnte experimentell durch placentare Kapillarzerreißen bewiesen werden (BICKENBACH, 1950). Andererseits zeigen morphologische Befunde der Placenta neben degenerativen Veränderungen des syncytialen Zottenepithels auch Schädigungen fetaler Gefäßwände wie des gesamten Gefäßbindegewebsapparates der fetalen Zotten. Damit werden 17 β -HSD-haltige Placentastrukturen geschädigt, was sich ebenfalls in einer Konzentrationserhöhung der 17 β -HSD-Aktivität im mütterlichen und fetalen Blut niederschlagen könnte.

Übereinstimmend wiesen die Autorengruppen von BREUER und PATT bei intrauterinem Fruchttod infolge einer rh-Inkompatibilität eine deutlich gesteigerte 17 β -HSD-Serumaktivität im peripheren mütterlichen Blut nach (BREUER et al., 1969; PATT, 1971; PATT et al., 1973).

Eine Reihe von Arbeitsgruppen berichteten bei rh-Inkompatibilität von normalen bis erniedrigten, aber auch von erhöhten Serumspiegeln

der Proteohormone β -hCG und hCS (ZILLIACUS et al., 1954; CHRISTIE, 1961; MCCARTHY und PENNINGTON, 1964; BERLE und SCHULTZE-MOSGAU, 1969; SINGER et al., 1970; SPELLACY et al., 1971). Trat komplizierend eine leichte bis schwere Erythroblastosis (Hydrops congenitus universalis) auf, waren beide Proteohormone im Plasma immunisierter Schwangerer erhöht nachweisbar (SAMAAN, 1969; JOSIMOVICH et al., 1970; SINGER et al., 1970; GENAZZANI et al., 1971; HAOUR et al., 1971; SPELLACY et al., 1971; LINDBERG und NILSSON, 1973; YLIKORKALA, 1973; WARD et al., 1974; MELCHERT, 1976).

Ein Zusammenhang zwischen dem Schädigungsgrad der Feten und der Höhe der mütterlichen hCG-Konzentration im Serum (MCCARTHY und PENNINGTON, 1964) konnte nicht bestätigt werden (BERLE und SCHULTZE-MOSGAU, 1969).

Mittels Bioassay wiesen BERLE (1968) sowie BERLE und SCHULTZE-MOSGAU (1969) um das Doppelte über der Norm liegende hCG-Plasmakonzentrationen ($n = 16$) nach, als Ausdruck einer vermehrten hCG-Syntheserate oder einer verminderten fetalen Inaktivierung in der Placenta durch "erythroblastische, kompensatorische Zottenregenerate" (THOMSEN und BERLE, 1960; BERLE und SCHULTZE-MOSGAU, 1966, 1968).

Konnten TATRA et al. (1974) im mütterlichen Blut bestätigend normale SP_1 -Serumwerte finden, gaben GRUDZINSKAS et al. (1977) und TEMPFER et al. (1977) erniedrigte SP_1 -Serumkonzentrationen bei rh-Inkompatibilität an.

Resümierend bleibt die Frage offen, inwieweit die vorgetragene Arbeitshypothese zur subpartalen Freisetzung der 17β -HSD-Aktivität aus den Trophoblastzellen verifiziert werden kann, ebenso die Frage nach der modellhaften Übertragung auf andere Proteine (Enzyme) der menschlichen Placenta. Dies bedarf weiterer enzymatischer Analysen und methodischer Innovationen. Hierzu wurden beispielsweise erste analytische Voruntersuchungen zur Verbesserung des radiochemischen 17β -HSD-Nachweises im Humanserum und im Placentagewebe durchgeführt (MANZ et al., 1981). Möglicherweise bietet die quantitative Analyse der 17β -HSD-Aktivität die Perspektive, die Placentaleistung im Schwangerschaftsverlauf "morphologisch" präziser zu ermitteln.

Ein abschließendes Urteil über die Wertigkeit der subpartalen Bestimmungen von trophoblastabhängigen Enzymaktivitäts- und Hormonkonzentrationen im mütterlichen Blut zur frühzeitigen Erfassung von Gefahrenzuständen des Fetus unter der Geburt kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht gegeben werden. Dies bleibt ebenfalls ergänzenden endokrinologischen Untersuchungen unter der Geburt vorbehalten.

4. SP₁-Nachweis in der Frühgravidität

Zahlreichen radioimmunologischen und Immundiffusionsstudien folgend, lassen sich für die SP₁-Bestimmung im Serum schwangerer Frauen im wesentlichen 3 geburtshilfliche Indikationsbereiche absehen.

Neben den klinischen Anwendungsmöglichkeiten in der Differenzialdiagnostik gestörter Frühschwangerschaften und der Überwachung der Placentafunktion in der Spätschwangerschaft bietet sich die SP₁-Bestimmung in der Schwangerschafts-Frühdagnostik an (TATRA et al., 1975; GRUDZINSKAS et al., 1977; EIERMANN et al., 1981).

Bereits nach dem 6. - 10. Tag post ovulationem, dem Stadium der intradeciduellen Blastocysten-Implantation, konnten GRUDZINSKAS et al. (1977) und HORNE et al. (1977) sowie SEPPÄLÄ et al. (1979) das SP₁-Globulin in ansteigender Serumkonzentration in einem Radioimmunoassay-System erfassen. Ein Nachweis des SP₁-Globulins im mütterlichen Blut vor dem 9. - 10. Tag nach der Ovulation erscheint andererseits fragwürdig, kommuniziert erstmals ab diesem Zeitpunkt das maternale Blutgefäßsystem mit den avillösen Blutlakunen im vollständig implantierten Trophoblasten. EIERMANN et al. (1981) wies mittels einer empfindlichen Enzymimmunoassay-Technik bei Frühschwangeren erst ab dem 14. Tag post ovulationem SP₁ in einer Serumkonzentration > 1 µg/l sicher nach.

Nach eigenen Befunden bei 2 Sterilitätspatientinnen, bei denen unter klinisch-therapeutischer Kontrolle eine gesicherte Schwangerschaft eingetreten war, konnte zwischen dem 17. und 21. Tag post ovulationem SP₁ im mütterlichen Serum sicher nachgewiesen werden. Hierbei kam ein (kommerzieller) Forschungs-RIA-Testkit

zur routinemäßigen Anwendung.

Mit dieser RIA-Methode kann somit routinemäßig frühestens zum Zeitpunkt des Ausbleibens der normalen Menstruationsblutung (Zyklusintervall: 28 ± 3 Tage), spätestens jedoch eine Woche nach dem Ausbleiben der nächsten Uterusblutung eine SP_1 -Serumkonzentration von über $5,0 \mu\text{g/l}$ bestimmt werden, so daß für eine Schwangere ein positiver "Schwangerschaftstest" vorliegt.

Der gebräuchliche semiquantitative "Schwangerschaftstest", der auf dem immunologischen Nachweis einer Mindestmenge des hochmolekularen humanen Choriongonadotropins im Schwangerenurin beruht, wird etwa 8 - 14 Tage nach der ausbleibenden Menstruationsblutung bzw. um den 18. - 21. Tag post conceptionem (WIDE und GEMZEU, 1960) aufgrund der Höhe der hCG-Tagesausscheidung positiv (WHITELOW und NOLA, 1966; JAFFE et al., 1969).

Mit radioimmunologischen Nachweismethoden konnte im mütterlichen Serum die erste Sekretion des β -hCG, wie die des nativen hCG-Komplexes, nach VAITUKAITIS et al. (1972) und BRAUWSTEIN et al. (1973) bereits auch im Stadium der Blastocysten-Implantation und Differenzierung des Trophoblasten (9. - 12. Tag p.o.) ermittelt werden.

Etwa am 30. Tag post conceptionem wird das hCS mit etwa 5 pmol/l im mütterlichen Plasma erstmals nachweisbar (JOSIMOVICH et al., 1970). Unter radioimmunologischen Routinebedingungen ist das hCS-Polypeptid dagegen erst ab der 6. - 7. SSW p.m. sicher erfaßbar.

EIERMANN et al. (1981) konnten bereits innerhalb von 16 - 30 Tagen post implantationem im mütterlichen Serum eine SP_1 -Konzentration von $500 \mu\text{g/l}$ enzymimmunologisch nachweisen. Im gleichen Zeitraum konnte in beiden Frühschwangerschaften bestätigend, nach außerordentlich raschem Anstieg, eine SP_1 -Serumkonzentration von gleicher Größenordnung ermittelt werden.

Dies ist etwa $1/300$ des SP_1 -Wertes der 38. - 40. SSW; der Konzentrationsanstieg entspricht rechnerisch einer täglichen SP_1 -Syntheserate im Syncytiotrophoblasten von etwa $50 - 100 \mu\text{g}$ zu Beginn des ersten Schwangerschaftstrimenons. Zu diesem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft liegt die mütterliche Serumkonzentration von Östriol

und hCS unter 0,1 mg/l, die β -hCG-Konzentration entspricht etwa 0,05 mg/l.

Bereits in der 8. - 12. SSW p.m. überschreitet die SP_1 -Konzentration im mütterlichen Serum die Grenze von 1 mg/l.

Bewertend erscheint die radioimmunologische SP_1 -Bestimmung im Serum zur routinemäßigen "alternativen" Schwangerschafts-Frühdagnostik bei Schwangerschaften nach medikamentöser Ovulationsauslösung mit gonadotropen Hormonen als klinisch hinreichend geeignet.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Prinzipiell wurde in der vorliegenden Arbeit die der messenden Beobachtung zugängliche endokrine bzw. biochemische Teilfunktion der adäquaten humanplacentaren Teilstruktur "Trophoblast" innerhalb der materno-feto-placentaren Einheit im Sinne einer "dynamischen Homöostase" unter der Geburt untersucht (Placentadiagnostik).

Mittels eines computergerechten Datenerhebungsbogens wurden 77 Entbindungen klinisch und laborchemisch erfaßt. Nach Maßgabe eines Einschußkataloges konnten 30 normale (regelhafte), 32 regelwidrige Geburten sowie 15 Geburten bei EPH-Gestose streng definiert unterschieden werden. Bei diesen Fallgruppierungen wurden im sub- und postpartalen mütterlichen Blut sowie im arterialisierten bzw. gepoolten venös-arterialisierten Nabelschnurblut (fetalen Blut) als "trophoblastabhängige Serumparameter" simultan

die 17 β -Hydroxysteroid:NAD(P)-Oxydoreduktase
(17 β -HSD),

das freie Östriol (fE₃),

die β -subunit des Human Chorionic Gonadotropins
(β -hCG),

das Human Chorionic Somatomammotropin (hCS = hPL) und
das schwangerschafts-spezifische β_1 -Glycoprotein
(SP₁)

mit radiochemischen resp. radioimmunometrischen Methoden analysiert und statistisch ausgewertet. Sowohl der radiochemische Standardassay zur 17 β -HSD-Bestimmung als auch die Radioimmunoassays der fE₃-, β -hCG-, hCS- und SP₁-Direktbestimmung erwiesen sich methodenkritisch als hinreichend zuverlässig. Für die einzelnen Serumparameter wurden normalgeburtliche Referenzbereiche festgelegt.

Der statistische Zusammenhang der trophoblastabhängigen Serumparameter mit placentaren und neonatalen Befunden wurde systematisch für die 3 Geburtskategorien geprüft; ebenso mögliche Korrelationen

zwischen den Serumparametern im mütterlichen und fetalen Blutverteilungsraum.

Bei 325 klinisch bereinigten Spätschwangerschaften (ohne Placenta-insuffizienz-Syndrom) ließ sich von der 36. - 40. SSW ein kontinuierlicher Konzentrationsanstieg des freien Östriols nachweisen, der zur 41. SSW hin abfiel.

Bei regelrechtem Geburtsmechanismus wiesen während der Austreibungsperiode fE_3 , β -hCG, hCS und SP_1 gegenüber ihren antepartalen Serumspiegeln im mütterlichen Blut keine sicheren Konzentrationsveränderungen auf. Lediglich die katalytische Aktivitätskonzentration der 17β -HSD war während der Austreibungsperiode mäßiggradig erhöht. Dieser Serumbefund wurde anhand einer Arbeitshypothese diskutiert.

Im semiquantitativen Testansatz wurde in humanplacentaren Mikrosomen-Fractionen radiochemisch eine 17β -HSD-Enzymaktivität bestimmt, die sich formal als identisch mit dem peripher nachgewiesenen Enzymsystem verhielt.

4 Tage post partum lagen die Serumkonzentrationen von fE_3 und β -hCG in der Größenordnung des Basalwertes Nichtschwangerer; das hCS hatte die Nachweisgrenze unterschritten. Die Serumkonzentration von SP_1 und 17β -HSD waren noch deutlich erhöht. Hieraus wurde die biologische Halbwertszeit ($t_{1/2}$) der Serumparameter errechnet.

Im Serum des Umbilicalkreislaufes konnten entlang eines materno-fetalen Konzentrationsgradienten die untersuchten Serumparameter in unterschiedlichen Serumspiegeln sicher nachgewiesen werden. Die fetale fE_3 -Konzentration lag deutlich über der des peripheren mütterlichen Blutes, die der beiden Proteohormone war dagegen außerordentlich niedrig. Neben arterio-venösen Konzentrationsdifferenzen im Nabelschnurblut, wurde im mütterlichen und fetalen Blut die Abhängigkeit der Serumparameter vom Neugeborenensexus geprüft.

Bei 2 Zwillingsgeburten, 12 Frühgeburten, 2 Übertragungen, 10 Geburten mit protrahiertem Verlauf, 4 Geburten bei Lageanomalie und Placenta adhaerens, 9 rh-Dissonanzen, 15 Geburten bei mono- und polysymptomatischer EPH-Gestose wurden die 5 trophoblastabhängigen

Serumparameter ebenfalls im mütterlichen und fetalen Blut vergleichend untersucht und anhand der normalgeburtlichen Referenzbereiche ausgewertet. Trotz kleiner Fallzahlen und hoher biologischer Variabilität, zeigten sich bei den regelwidrigen Geburten unterschiedliche Konzentrationsveränderungen und -verhältnisse der Serumparameter.

Im Serum von 2 Sterilitätspatientinnen, bei denen eine Schwangerschaft eingetreten war, konnte zwischen dem 17. und 21. Tag post ovulationem erstmals unter radioimmunologischen Routinebedingungen SP_1 nachgewiesen werden. Die RIA- SP_1 -Direktbestimmung erwies sich zur Schwangerschafts-Frühdiagnostik als hinreichend geeignet, insbesondere bei einer Gonadotropin-Therapie.

Die eigenen Ergebnisse wurden mit denen anderer Autoren verglichen und diskutiert.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, J.A., J. JARABAK, P. TALALAY:
The steroid specificity of the 17 β -hydroxysteroid
dehydrogenase of human placenta.
J. Biol. Chem. 237 (1962) 3069 - 3073
2. ADCOCK, E.W., F. TEASDALE, C.S. AUGUST, S. COX, G. MESCHIA,
F.C. BATTAGLIA, M.A. NAUGHTON:
Human chorionic gonadotropin: its possible role in
maternal lymphocyte suppression.
Science 181 (1973) 845
3. AHERNE, W., M.S. DUNNILL:
Morphometry of the human placenta.
Brit. med. Bull. 22 (1966) 1
4. ALBERT, A., J. BERKSON:
A clinical bioassay for chorionic gonadotropin.
J. Endocr. Metab. 11 (1951) 805 - 820
5. AMOROSO, E.C.:
Placentation. In: Marshall's Physiol. of Reprod. Bd. II.
PARKES, A.S. (hrsg.)
London: 1952
6. Die Anwendung von SI-Einheiten in der Medizin.
Dtsch. Ärzteblatt 5 (1980) 249 - 260
7. BAILLIE, A.H., M.M. FERGUSON, D. MCK. HART:
Developments in steroid-histochemistry. 1st ed.
London: 1966
8. BAUST, P., E. KURZ, S. STERTKAMP:
Das histochemische Verhalten der 17 β -Hydroxysteroid Dehydro-
genase in der menschlichen Placenta nach normalem und patho-
logischem Schwangerschaftsverlauf.
Acta Histochem. 47 (1973) 177 - 187

9. BAHL, O.P., R.B. CARLSEN, R. BELLISARIO, N. SWAMINATHAN:
Human chorionic gonadotropin: Amino acid sequence of the
and β subunits.
Biochem. biophys. Res. Commun. 48 (1972) 416
10. BASHORE, R.A., J.R. WESTLAKE:
Plasma unconjugated estriol values in high-risk pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 128 (1977) 371 - 379
11. BECK, P., W.H. DAUGHADAY:
Human placental lactogen; studies of its acute metabolic
effects and disposition in normal man.
J. clin. Invest. 46 (1967) 103
12. BEISCHER, N.A., J.B. BROWN:
Current status of estrogen assays in obstetrics and
gynecology. Part 2: Estrogen assays in late pregnancy.
Obstet. Gynecol. Surv. 27 (1972) 303
13. BELLISARIO, R., R.B. CARLSEN, O.P. BAHL:
Human chorionic gonadotropin: linear and amino acid
sequence of the subunit.
J. Biol. Chem. 248 (1973) 6796
14. BELLMANN, O., N. LANG:
Humanes plazentares Laktogen (HPL) im Serum bei Schwanger-
schaften mit Diabetes mellitus, Rh-Inkompatibilität, schwe-
rer Gestose und Gemini.
Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 110
15. BENDER, H.G.:
Placenta-Insuffizienz. Morphometrische Untersuchungen
an Modell der Rhesus-Placenta.
Arch. Gynaekol. 216 (1974) 289
16. (a) BERLE, P.:
Choriales Gonadotropin im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser.
Ärztl. Lab. 14 (1968) 130 - 132

- (b) BERLE, P.:
Verhalten der mütterlichen Serumspiegel des plazentaren Lactogens bei Placentainsuffizienz.
Geburtsh. Frauenheilk. 33 (1973) 455 - 459
- (c) BERLE, P.:
Der Wert von Hormonbestimmungen für die Beurteilung der Placentafunktion in der Spätschwangerschaft.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2146 - 2150
- (d) BERLE, P.:
Pattern of the human chorionic somatomammotrophic (HCS) concentration ratio in maternal serum and amniotic fluid during normal pregnancy.
Acta Endocrinol. 76 (1974) 364 - 368
- (e) BERLE, P., K. BEHNKE:
Über die Behandlung des Abortus imminens unter Kontrolle des mütterlichen HPL-Serumspiegels.
Arch. Gynaekol. 224 (1977) 90 - 91
- (f) BERLE, P., K. BEHNKE:
Besitzt die mütterliche HPL-Serumkonzentration beim Abortus imminens eine prognostische Aussage?
Z. Geburtsh. Perinat. 181 (1977) 211 - 217
- (g) BERLE, P., H. van LEYEN, A. LINK:
Plazentares Laktogen im mütterlichen Blut im Verlaufe normaler Schwangerschaft.
Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972) 470 - 473
- (h) BERLE, P., H. van LEYEN, H. RÖSSLER:
Diagnostik der Placentainsuffizienz durch Bestimmung des plazentaren Lactogens im mütterlichen Blut.
Arch. Gynaekol. 214 (1973) 213 - 215

- (i) BERLE, P., H. RÖSSLER, H. PLAMBK:
Mütterliche HPL-Serumkonzentration vor, unter und nach
der Entbindung unter besonderer Berücksichtigung der
Übertragung.
Arch. Gynaekol. 213 (1973) 390 - 398
- (k) BERLE, P., SCHULTZE-MOSGAU:
HCG-Konzentration in Arteria und Vena umbilicalis.
Arch. Gynaekol. 204 (1966)
- (l) BERLE, P., H. SCHULTZE-MOSGAU:
Choriales Gonadotropin im Plasma der Arteria und Vena
umbilicalis.
Acta Endocrinol. 58 (1968) 339 - 346
- (m) BERLE, P., H. SCHULTZE-MOSGAU:
Choriales Gonadotropin im mütterlichen und fetalen Blut
und im Fruchtwasser bei Rh-Inkompatibilität.
Arch. Gynaekol. 207 (1969) 460 - 469
17. BICKENBACH, W.:
Über die Neugeborenen-Erythroblastose.
Arch. Gynaekol. 178 (1950) 332
18. BIDLINGMAIER, F., I. WITT:
Normalwerte. In: Lehrbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl.
KELLER, W. und A. WISKOTT (Hrsg.)
Stuttgart: 1977
19. (a) BOHN, H.:
Nachweis und Charakterisierung von Schwangerschaftsproteinen
in der menschlichen Plazenta sowie ihre quantitative immuno-
logische Bestimmung im Serum schwangerer Frauen.
Arch. Gynaekol. 210 (1971) 440
- (b) BOHN, H.:
Charakterisierung der schwangerschafts-assoziierten Glyko-
proteine als akute Phase-Proteine. Ihr Nachweis im Serum von
Patienten mit Tumoren und anderen Erkrankungen.
Arch. Gynaekol. 213 (1972) 54 - 72

- (c) BOHN, H.:
Isolierung und Charakterisierung des schwangerschafts-spezifischen β_1 -Glykoproteins.
Blut 24 (1972) 292

- (d) BOHN, H.:
Immunochemical determination of human pregnancy proteins.
Arch. Gynaekol. 217 (1974) 219 - 231

- (e) BOHN, H.:
Untersuchungen über das schwangerschafts-spezifische β_1 -Glykoprotein (SP_1).
Arch. Gynaekol. 216 (1974) 347 - 358

- (f) BOHN, H.:
Die Antigene der menschlichen Plazenta.
Klin. Wschr. 53 (1975) 547

- (g) BOHN, H.:
Isolation and characterization of placental specific proteins SP_1 and PP_5 .
Prot. biol. Fluids 24 (1976) 117

- (h) BOHN, H.:
Pregnancy-specific β -globulin SP_1 .
Scand. J. Immunol. 7 (1978) 119 - 125

- (i) BOHN, H., T. KRANZ:
Untersuchungen über die Bindung von Steroidhormonen an menschliche Schwangerschaftsproteine. I. Identifizierung des schwangerschafts-assoziierten β_1 -Glykoproteins mit dem Steroid-bindenden β -Globulin.
Arch. Gynaekol. 215 (1973) 63 - 71

- (k) BOHN, H., W. KRAUS:
Isolierung und Charakterisierung des Plazenta-Proteins PP_1 .
Arch. Gynaekol. 221 (1976) 73

- (l) BOHN, H., H. RONNEBERGER:
Immunologischer Nachweis von Schwangerschaftsproteinen
des Menschen im Serum trächtiger Tiere.
Arch. Gynaekol. 215 (1973) 277 - 284
- (m) BOHN, H., H. SEDLACEK:
Eine vergleichende Untersuchung von plazentaspezifischen
Proteinen beim Menschen und subhumanen Primaten.
Arch. Gynaekol. 220 (1975) 105 - 121
- (n) BOHN, H., R. SCHMIDTBERGER, H. ZILG:
Isolierung des schwangerschafts-spezifischen β_1 -Glykoproteins
(SP₁) und antigenverwandter Proteine durch Immunadsorption.
Blut 32 (1976) 103
- (o) BOHN, H., E. WEINMANN:
Immunologische Unterbrechung der Schwangerschaft bei
Affen mit Antikörpern gegen das menschliche schwangerschafts-
spezifische β_1 -Glykoprotein (SP₁).
Arch. Gynaekol. 217 (1974) 209 - 218
- (p) BOHN, H., E. WEINMANN:
Antifertilitätswirkung einer aktiven Immunisierung von
Affen mit dem schwangerschafts-spezifischen β_1 -Glykoproteins
(SP₁) des Menschen.
Arch. Gynaekol. 221 (1976) 305 - 312
20. BRAUWSTEIN, G.D., J.M. GRODIN, J. VAITUKAITIS, G.T. ROSS:
Secretory rates of human chorionic gonadotropin by
normal trophoblast.
Am. J. Obstet. Gynecol. 115 (1973) 447
21. (a) BREUER, J., W. MEUSERS, H. BREUER:
Enzyme des Steroid-Stoffwechsels im Blut des Menschen.
I. Charakterisierung und Kinetik einer 17 β -Hydroxysteroid:
NAD(P)-Oxydoreduktase im Serum der schwangeren Frau.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6 (1968) 163 - 168

- (b) BREUER, J., V. PATT, H. BREUER:
Enzyme des Steroid-Stoffwechsels im Blut des Menschen.
II. Bestimmung der 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-Oxydoreduktase
im menschlichen Plasma unter physiologischen und pathologi-
schen Bedingungen.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 7 (1969) 474 - 479
- (c) BREUER, H., R. KNUPPEN:
Enzymes of estrogen metabolism.
Methods Enzymol. 15 (1969) 691
22. BROWNE, J.C. Mc., N. VEALL:
The maternal placental blood flow in normotensive and
hypertensive women.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp. 60 (1953) 141
23. BRUNNER, J.A.:
Distribution of chorionic gonadotropin in mother and
fetus at various stages of pregnancy.
J. clin. Endocr. 11 (1951) 360
24. CAMPBELL, R.C.:
Statistics for biologists.
London: 1967
25. CARRINGTON, E.R.:
Diabetes in pregnancy.
Clin. Obstet. Gynaecol. 16 (1973) 28
26. CERNI, C., G. TATRA, H. BOHN:
Immunosuppression by human placenta lactogen (hPL) and the
pregnancy-specific β_1 -glycoprotein (SP₁). Inhibition of
mitogen induced lymphocyte transformation.
Arch. Gynaekol. 223 (1977) 1
27. CHRISTIE, R.W.:
Lutein cysts of ovaries associated with erythroblastotic
hydrops fetalis. Assay of gonadotropin in serum of Rh sensitized
women in latter stages of pregnancy.
Am. J. clin. Path. 36 (1961) 518

28. CLASEN, C., F.A. LEIDENBERGER, V.G. PAHNKE:
Prognostischer Wert von Serum-hCG-Bestimmungen mit
Hilfe eines hCG-Rezeptorassays bei Abortus imminens-
Patientinnen.
Arch. Gynaekol. 224 (1977) 89 - 90

29. COHEN, M., F. HAOUR, M. DUMONT, J. BERTRAND:
Prognostic value of human chorionic somatomammotrophin
plasma levels in diabetic patients.
Am. J. Obstet. Gynecol. 115 (1973) 202 - 210

30. CROSIGNANI, P.G., L. TROJSI, A.E.M. ATTANASIO, G.C.L. FINZI:
Value of HCG and HCS measurement in clinical practice.
Obstet. Gynecol. 44 (1974) 673 - 681

31. DADZE, S., E. WIRSZ, E. KAISER:
The hormonal steroid enzyme 17 β -hydroxysteroid-oxydoreductase
as an index of placental function.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 1 (1970) 411 - 419

32. DAVIS, J., G.R. DAVENPORT, J.L. MORRIS, P.I.C. RENNIE:
Histochemical studies of hydroxysteroid dehydrogenase
activity in mammalian reproductive tissues.
Endocrinology 78 (1966) 667 - 671

33. DE HERTOOGH, R., K. THOMAS, Y. BIETLOT, I. VANDERHEYDEN,
J. FERIN:
Plasma levels of unconjugated estrone, estradiol and estriol
and of HCS throughout pregnancy in normal women.
J. clin. Endocrinol. Metab. 40 (1975) 93 - 101

34. DEN, K., K. FUJII, T. YOSHIDA, S. TAKAGI:
A simplified radioimmunoassay of human gravid plasma estriol.
Endocr. Jap. 20 (1973) 315

35. DESCOMPS, B., J.C. NICOLAS, A. CRASTES DE PAULET:
Isolément de la 17 β -hydroxystéroïde-NAD oxydoréductase
du placenta humain.
Bull. Soc. Chim. Biol. 50 (1968) 1681

36. (a) DICZFALUSY, E.:
Chorionic gonadotropin and oestrogens in the human placenta.
Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 12 (1953) 62
- (b) DICZFALUSY, E.:
Endocrine functions of the human fetoplacental unit.
Fed. Proc. 23 (1964) 791 - 810
- (c) DICZFALUSY, E., P. TROEN:
Endocrine functions of the human placenta.
Vitam. Horm. 19 (1961) 229 - 311
37. DIXON, M., E.C. WEBB:
Enzymes.
London: 1958
38. DIXON, H.G., J.C.Mc C. BROWNE, D.A. DAVEY:
Choriodecidual and myometrial blood-flow.
Lancet 2 (1963) 371 - 373
39. DUDENHAUSEN, J.W.:
Humanes plazentares Laktogen. Bedeutung in der zweiten
Schwangerschaftshälfte.
Stuttgart: 1978
40. EIERMANN, W., W. ALBRICH, F. DALI, D. LEIS, W. EICHER:
SP-1-Enzymimmunoassay: klinische Anwendung.
I. Schwangerschaftsfrühdiagnostik.
Geburtsh. Frauenheilk. 41 (1981) 404 - 406
41. ELVERS, L.H., G. HIEMSTRA, R.M. LEQUIN:
A radioimmunoassay for pregnancy associated protein,
 $\beta_1\text{SP}_1$: Levels in pregnancy, trophoblastic and neoplastic
disease.
Hormone Res. 12 (1980) 245 - 252
42. ENGLAND, P., D. LORRIMER, J.C. FERGUSON, A.M. MOFFATT, A.M. KELLY:
Human placental lactogen: the watchdog of fetal distress.
Lancet 1 (1974) 5 - 7

43. FLORINI, J.R., G. TONELLI, C.P. BREUER, J. COPPOLA;
J. RINGLER, P.H. BELL:
Characterization and biological effects of purified
placental-protein (human).
Endocrinology 79 (1966) 692 - 708
44. (a) FRANDSEN, V.A., P.J. JØRGENSEN, B. SVENSTRUP:
The adventures of one thousand and one obstetrical
patients assessed by oestriol excretion.
Ann. Clin. Res. 2 (1970) 354
- (b) FRANDSEN, V.A., G. STAKEMANN:
The site of production of oestrogenic hormones in
human pregnancy.
Acta Endocrinol. 47 (1964) 265 - 276
45. FRIEDBERG, V.:
Die physiologischen Veränderungen des mütterlichen
Organismus während der Schwangerschaft.
Gynäkologe 3 (1970) 46 - 55
46. (a) FRIESEN, H.G.:
Purification of a placental factor with immunological
and chemical similarity to human growth hormone.
Endocrinology 76 (1965) 396
- (b) FRIESEN, H.G.:
Synthesis and secretion of placental lactogen and other
proteins by the placenta.
Rec. Progr. Horm. Res. 25 (1969) 161
47. (a) GAROFF, L., M. SEPPÄLÄ:
Alpha fetoprotein and human placental lactogen levels
in maternal serum in multiple pregnancies.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwth. 80 (1973) 695 - 700
- (b) GAROFF, L., M. SEPPÄLÄ:
Prediction of fetal outcome in threatened abortion by maternal
serum placental lactogen and alpha fetoprotein.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121 (1975) 257

48. GARTSIDE, M.W., V.R. TINDALL:
The prognostic value of human placental lactogen (HPL)
levels in threatened abortion.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 82 (1975) 303
49. GASPARD, U., H. SANDRONT, A. LUYCKX:
Glucose-insulin interaction and modulation of human
placental lactogen (HPL) secretion during pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 81 (1974) 201
50. GEIGER, W.:
Methodik und Ergebnisse radioimmunologischer Bestimmungen
von HCG, HCS, STH und TSH aus mütterlichen und kindlichen
Körperflüssigkeiten während Schwangerschaft, Geburt und
Wochenbett.
Fortschr. Geb. Gynäk. 52 (1974) 1 - 120
51. (a) GENAZZANI, A.R., M.L. AUBERT, M. CASOLI, P. FIORETTI,
J.-P. FELBER:
Use of human-placental-lactogen radioimmunoassay to predict
outcome in cases of threatened abortion.
Lancet 2 (1969) 1385 - 1387
- (b) GENAZZANI, A.R., F. COCOLA, M. CASOLI, G. MELLO, G. SCARSELLI,
P. NERI, P. FIORETTI:
Human chorionic somatomammotropin radioimmunoassay in evaluation
of placental function.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 78 (1971) 577 - 589
- (c) GENAZZANI, A.R., F. COCOLA, P. NERI, P. FIORETTI:
Human chorionic somatomammotropin (HCS) plasma levels in
normal and pathological pregnancies and their correlation
with placental function.
Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 167 (1972)

52. GENZ, T., K. POLLOW, M. SCHMIDT-GOLLWITZER, K. SCHMIDT-GOLLWITZER, J. NEVINNY-STICKEL:
Correlation between serum and tissue steroid concentrations and receptor content of endometrium in normal and steroid treated women.
Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 388 (1977) 222
53. GHRAF, R., E.R. LAX, H. SCHRIEFERS:
Multihormonal regulation of sex-dependent 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in rat kidney cytosol.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 358 (1977) 165 - 168
54. GILLE, J.:
Diagnose der Placentainsuffizienz durch Bestimmung von SP₁. Morphologische Untersuchungen.
Arch. Gynaekol. 232 (1981) 460 - 461
55. GITSCH, E., H. JANISCH, J. SPONA:
Die Bedeutung der hormonalen Überwachung der Schwangerschaft mit Plazentalaktogen.
Wien. Klin. Wschr. 85 (1973) 36
56. (a) GOEBEL, R., E. KUSS:
Östrogenbestimmungen bei 1000 Risikoschwangerschaften.
Arch. Gynaekol. 214 (1973) 446
- (b) GOEBEL, R., E. KUSS:
Östrogene in der Schwangerschaft. I. Eine einfache und zuverlässige radioimmunologische Methode zur Bestimmung des Östriols im Schwangeren-Serum.
Geburtsh. Frauenheilk. 34 (1974) 329 - 338
- (c) GOEBEL, R., E. KUSS:
Circadian rhythm of serum unconjugated estrìol in late pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 (1974) 969 - 972

57. GOEBELSMANN, U., R.K. FREEMAN, J.H. MESTMAN, R.M. NAKAMURA, B.A. WOODLING:
Estriol in pregnancy. II. Daily urinary estriol assays in the management of the pregnant diabetic woman.
Am. J. Obstet. Gynecol. 115 (1973) 795 - 802
58. GOLDSTEIN, D.P., T. AONO, M. TAYMOR, K. JOCHELSON, R. TODD, E. HINES:
Radioimmunoassay of serum chorionic gonadotropin activity in normal pregnancy.
Ann. J. Obstet. Gynecol. 102 (1968) 110 - 114
59. (a) GORDON, Y.B., J.G. GRUDZINSKAS, D. JEFFREY, T. CHARD:
Levels of pregnancy specific β_1 -glycoprotein (SP₁) in maternal blood in normal pregnancy and in intrauterine growth retardation.
Lancet 1 (1977) 331 - 333
- (b) GORDON, Y.B., J.G. GRUDZINSKAS, J.D. LEWIS, D. JEFFREY, A.T. LETCHWORTH:
Circulating levels of pregnancy-specific β_1 -glycoprotein and human placental lactogen in the third trimester of pregnancy: Their relationship to parity, birth-weight and placental weight.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 84 (1977) 642
60. GORWILL, R.H., I.R. SARDA:
Hormonal studies in pregnancy. Unconjugated estriol in maternal peripheral vein, cord vein, and cord artery serum at delivery in pregnancies complicated by intra-uterine growth retardation.
Am J. Obstet. Gynecol. 127 (1977) 17 - 20
61. GRAESSLIN, D.:
Neuere Aspekte zu Struktur, Funktion und Wirkungsweise der menschlichen Gonadotropine.
Wiss. Inf. 7 (1979) 45 - 55

62. GRANAT, M., M. SHARF, D. DIENGOTT, A. SPINDEL, L. KRAHAMA, H. ELRAD:
Further investigation on the predictive value of human placental lactogen in high-risk pregnancies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 129 (1977) 647
63. (a) GRUDZINSKAS, J.G., D.G. EVANS, Y.B. GORDON, D. JEFFREY, T. CHARD:
Pregnancy specific β_1 -glycoprotein in fetal and maternal compartments.
Obstet. Gynecol. 52 (1978) 43
- (b) GRUDZINSKAS, J.G., Y.B. GORDON, D. JEFFREY, T. CHARD:
Specific and sensitive determination of pregnancy-specific beta-1-glycoprotein (SP₁) by radioimmunoassay.
Lancet 12 (1977) 333 - 335
64. GRUENWALD, P.:
Chorionic fetal distress and placental insufficiency.
Biol. Neonat. 5 (1963) 215
65. (a) GRUMBACH, M.M., S.L. KAPLAN:
On the placental origin and purification of chorionic growth-hormone-prolactin and its immunoassay in pregnancy.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 27 (1964) 167
- (b) GRUMBACH, M.M., S.L. KAPLAN, J.J. SCIARRA, L.M. BURR:
Chorionic growth hormone prolactin: Secretion, disposition, biologic activity in man and postulated function as the "growth hormone" of the second half of pregnancy.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148 (1968) 501
66. GUDSON, J.P., S.S.C. YEN:
In vitro biosynthesis of human placental lactogen (HPL) by human placental tissue.
Obstet. Gynecol. 30 (1967) 635

67. GUNDLACH, G., A. DILLMANN:
Das neue SI-Einheitensystem.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 358 (1977) 10 - 14
68. (a) HAGERMAN, D.D.:
Monomer-trimer transition of human placenta estradiol
dehydrogenase.
Arch. Biochem. 134 (1969) 196
- (b) HAGERMAN, D.D., C.A. VILLEE:
Separation of human placental estrogen-sensitive trans-
hydrogenase from estradiol-17 β -dehydrogenase.
J. Biol. Chem. 234 (1959) 2031 - 2036
- (c) HAGERMAN, D.D., F.M. WELLINGTON:
Separation of human placental estrogen-sensitive trans-
hydrogenase from estradiol-17 β -dehydrogenase.
Fed. Proc. 18 (1959) 240
69. HAOUR, F., M. COHEN, J. BERTRAND:
Radioimmunoassay of human chorionic somatomammotropin
(HCS), plasma levels in normal and abnormal pregnancies.
Rev. Eur. Etud. Clin. Biol. 16 (1971) 124
70. (a) HART, D.McK.:
The histochemical distribution of hydroxysteroid
dehydrogenase in the human foetal membranes at term.
Histochem. 6 (1966) 17 - 23
- (b) HART, D.McK.:
Hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human
placenta from six weeks to forty-two weeks of gestation.
J. Endocrin. 35 (1966) 255 - 262
71. HARTOG, M.:
Human chorionic somatomammotropin and its clinical
significance. Review article.
Clin. Endocr. 1 (1972) 209

72. HASKINS, A.L., A.I. SHERMAN:
The quantitative assay of serum chorionic gonadotropin in pregnancy, using the modified male frog technique.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 12 (1952) 385 - 392
73. HAY, D.M., F.L. LORSCHIEDER:
Serum oestriol in normal pregnancy.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 83 (1976) 118 - 123
74. HEILMANN, L., U. SIEKMANN:
Die gestörte Mikrozirkulation bei der Gestose und der materno-fetale Sauerstoffaustausch.
Arch. Gynaekol. 232 (1981) 77 - 78
75. HINCKERS, H.J.:
Glucosestoffwechsel in der Schwangerschaft.
München: 1977
76. HOBBS, J.C., R.L. BERKOWITZ:
Current status of human placental lactogen.
Clin. Obstet. Gynaecol. 21 (1978) 363
77. (a) HORNE, C.H.W., C.M. TOWLER, V. JANDIAL:
Pregnancy-specific β_1 -glycoprotein in early pregnancy.
Lancet 1 (1977) 707
- (b) HORNE, C.H.W., C.M. TOWLER, G.D. MILNE:
Detection of pregnancy-specific β_1 -glycoprotein in formalin-fixed tissues.
J. Clin. Path. 30 (1977) 19
- (c) HORNE, C.H.W., C.M. TOWLER, R.G.P. PUGH-HUMPHREYS, A.W. THOMSON, H. BOHN:
Pregnancy specific β_1 -glycoprotein. A product of the syncytiotrophoblast.
Experientia (Basel) 32 (1976) 1197

78. INABA, N., T. RENK, K. WURSTER, W. RAPP, H. BOHN:
Ectopic synthesis of pregnancy specific β_1 -glycoprotein
(SP₁) and placental specific tissue proteins (PP₅, PP₁₀,
PP₁₁, PP₁₂) in nontrophoblastic malignant tumors.
Possible markers in oncology.
Klin. Wschr. 58 (1980) 789 - 791
79. ITO, Y., K. HIGASHI:
Studies on the prolactin-like substance in human
placenta.
Endocrin. Jap. 8 (1961) 279
80. JAFFE, R.B., P.A. LEE, A.R.Jr. MIDGLEY:
Serum gonadotropins before, at the inception of,
in following human pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 29 (1969) 1281 - 1283
81. (a) JARABAK, J.:
Soluble 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase of human
placenta.
Methods Enzymol. 15 (1969) 746 - 752
- (b) JARABAK, J., J.A. ADAMS, H.G. WILLIAMS-Ashman, P. TALALAY:
Purification of a 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase of
human placenta and studies on its transhydrogenase reaction.
J. Biol. Chem. 237 (1962) 345 - 357
- (c) JARABAK, J., G.H. SACK:
A soluble 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase from human
placenta.
Biochem. 8 (1969) 2203 - 2212
82. (a) JOSIMOVICH, J.B.:
Potentiation of somatotropic and diabetogenic effects
of growth hormone by human placental lactogen (HPL).
Endocrinology 78 (1966) 707

- (b) JOSIMOVICH, J.B., B.L. ATWOOD:
Human placental lactogen (HPL), a trophoblastic hormone synergizing with chorionic gonadotropin pituitary growth hormone.
Am. J. Obstet. Gynecol. 88 (1964) 867
- (c) JOSIMOVICH, J.B., B.L. ATWOOD, D.A. GOSS:
Luteotrophic, immunologic and electrophoretic properties of human placental lactogen.
Endocrinology 73 (1963) 410 - 420
- (d) JOSIMOVICH, J.B., B. KOSER, L. BOCELLA, D.H. MINTZ, D.L. HUTCHINSON:
Placenta lactogen in maternal serum as an index of foetal health.
Obstet. Gynecol. 36 (1970) 244
- (e) JOSIMOVICH, J.B., J.A. MacLAREN:
Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone.
Endocrinology 71 (1962) 209 - 220
83. JOUPPILLA, P.:
Pregnancy-specific β_1 -glycoprotein in complications of early pregnancy.
Lancet 29 (1980) 667 - 668
84. KAISER, E.:
Alltägliche Hormonbehandlungen der Frau in der Praxis.
Münch. med. Wschr. 122 (1980) 955 - 956
85. KALKHOFF, R.K., B.L. RICARDSON, P. BECK:
Relative effects of pregnancy, human placental lactogen and prednisolone on carbohydrate tolerance in normal and subclinical diabetic subjects.
Diabetes 18 (1969) 153

86. KAMINSKA, J., J. CALVERT, S. ROSEN:
Radioimmunoassay of pregnancy-specific- β_1 -glycoprotein
(SP₁).
Clin. Chem. 25 (1979) 577 - 580
87. KAO, M., G. BRAUWSTEIN, J. RASER, R. HORTON:
A simple radioimmunoassay for unconjugated estriol in
pregnancy plasma.
J. Lab. Clin. Med. 86 (1975) 513 - 520
88. (a) KAPLAN, S.L., M.M. GRUMBACH:
Studies of a human and simian placental hormone with
growth hormone-like and prolactin-like activities.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 24 (1964) 80
- (b) KAPLAN, S.L., M.M. GRUMBACH:
Immunoassay for human chorionic "growth hormone-prolactin"
in serum and urine.
Science 147 (1965) 751 - 753
- (c) KAPLAN, S.L., E. GURPIDE, J.J. SCIARRA, M.M. GRUMBACH:
Metabolic clearance rate and production rate of chorionic
growth hormone-prolactin in late pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28 (1968) 1450 - 1460
89. (a) KARAVOLAS, H.J., L.L. ENGEL:
Human placental 17 β -estradiol dehydrogenase. III. The
separation of a 17 β -estradiol-dependent transhydrogenase.
J. Biol. Chem. 241 (1966) 3454
- (b) KARAVOLAS, H.J., J.C. ORR, L.L. ENGEL:
Human placental 17 β -estradiol-activated transhydrogenase
from the transhydrogenase function of 17 β -estradiol
dehydrogenase.
J. Biol. Chem. 244 (1969) 4413

90. KAUTSKY, M.P., D.D. HAGERMAN:
17 β -estradiol dehydrogenase of ovine ovaries.
J. Biol. Chem. 245 (1970) 1978
91. KAYE, M.D., W.R. JONES:
Effect of human chorionic gonadotropin on in vitro
lymphocyte transformation.
Am. J. Obstet. Gynecol. 109 (1971) 1029
92. (a) KELLER, P.J., U. BAERTSCHI, P. BADER, C. GERBER, J. SCHMID,
R. SOLTERMANN, E. KOPPER:
Biochemical detection of foetoplacental distress in risk
pregnancies.
Lancet 2 (1971) 729 - 731
- (b) KELLER, P.J., C. GERBER, R. SOLTERMANN:
Die Proteohormone der menschlichen Plazenta. III. Die
HPL-Aktivität im Schwangerenserum bei Hypertonie, Spät-
gestose und Präeklampsie.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2 (1971) 109
- (c) KELLER, P.J., H. GREUB, C. GERBER, W.E. SCHREINER:
Die Proteohormone der menschlichen Plazenta.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 1 (1970) 149 - 161
93. KELLOGG, D.A., G.G. GLENNER:
Histochemical localization of human term placental
17 β -oestradiol dehydrogenase reaction.
Nature 187 (1960) 763 - 764
94. KELLY, A.M., P. ENGLAND, J.D. LORIMER, J.C. FERGUSON,
A.D.T. GOVAN:
An evaluation of human placental lactogen levels in
hypertension of pregnancy.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 82 (1975) 272 - 277

95. KLEINER, H., P. WILKIN, J. SNOECK:
Lokalisierung der Steroid-Dehydrogenasen und der
Leucinaminopeptidase in der menschlichen Placenta.
Geburtsh. Frauenheilk, 22 (1962) 986 - 988
96. (a) KLOPPER, A.:
The assessment of feto-placental function by estriol assay.
Obstet. Gynecol. Surv. 27 (1972) 813
- (b) KLOPPER, A., P. BUCHAN, G. WILSON:
The plasma half-life of placental hormones.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 85 (1978) 738 - 747
- (c) KLOPPER, A., G. HUGHES:
Placental secretion of oestrogens and protein hormones.
Arch. Gynaekol. 225 (1978) 171
- (d) KLOPPER, A., G.R. WILSON, G.M. MASSON:
Observations on the variability of plasma estriol.
Obstet. Gynecol. 46 (1977) 459 - 461
97. (a) KNAPSTEIN, P.:
Hormonale Überwachung der bedrohten Schwangerschaft
(Diagnostik und Therapie).
Münch. med. Wschr. 122 (1980) 970 - 972
- (b) KNAPSTEIN, P., F. MELCHERT:
Biochemische Überwachung der Risikoschwangerschaft.
Gynäkologe 11 (1978) 151 - 164
98. KÖNIG, P.A.:
Enzym-Muster und Enzymfunktionen in jungen und reifen
menschlichen Plazenten sowie bei Gestose.
Med. Welt 51 (1967) 3121 - 3128
99. KOIDE, S.S., S.M. MITSUDO:
Histochemical study of 3 β -ol und 17 β -hydroxysteroid
dehydrogenase in human term placenta.
Endocrinology 76 (1965) 403 - 407

100. KOMETANI, D., S.J. BEHRMANN:
The time of onset of placental susceptibility in mice
to heterologous anti-mouse placental serum.
Int. J. Fertil. 16 (1971) 139
101. KREIENBERG, R., W. GOLDHOFER, F. MELCHERT, E.-M. Lemmel:
Der Einfluß von schwangerschaftsspezifischen Serumfaktoren
auf die Mitogen-induzierte Lymphocytenkultur.
Geburtsh. Frauenheilk. 39 (1979) 121
102. KÜNZIG, H.J., W. GEIGER:
Radioimmunologic determination of plasma unconjugated
estriol in normal and abnormal pregnancies with a specific
antiserum to estriol.
Arch. Gynaekol. 216 (1974) 387 - 398
103. KUHN, W.:
Regelwidrigkeiten des mütterlichen Organismus in der
Schwangerschaft.
In: Lehrbuch der Geburtshilfe, 9. Aufl.
MARTIUS, G. (Hrsg)
Stuttgart: 1977
104. KUNZE, D., I.D. MURKEN:
Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit
neuen Somatogrammen.
Kinderarzt 5 (1974) 1077
105. KUSS, E.:
Klinisch-chemische Untersuchungen zur Überwachung der
gefährdeten Schwangerschaft.
Gynäkologe 7 (1974) 124 - 150
106. (a) KYANK, H.:
Die Fermente in der normalen und Toxikoseplacenta.
Gynec. 145 (1958) 145 - 159

- (b) KYANK, H., C.-G. DÄSSLER:
Endokrinologische Aspekte der Schwangerschaft.
Zbl. Gynäkol. 99 (1977) 705 - 717
107. (a) LANGER, L.J., J.A. ALEXANDER, L.L. ENGEL:
Human placental estradiol-17 β dehydrogenase. II.
Kinetics and substrate specificities.
J. Biol. Chem. 234 (1959) 2609 - 2614
- (b) LANGER, L.J., L.L. ENGEL:
Human placental estradiol-17 β dehydrogenase.
I. Concentration, characterization and assay.
J. Biol. Chem. 233 (1958) 583 - 588
108. (a) LAURITZEN, C.:
Placental steroidogenesis. In: Hormonal steroids.
JAMES, V.H.T., L. MARTINI (Hrsg.)
Amsterdam: 1971
- (b) LAURITZEN, C., W.D. LEHMANN:
Choriongonadotropin im Blut und Harn von Neugeborenen.
Arch. Gynaekol. 200 (1965) 578
109. LEGRAND, C.:
Histochemical distribution of 5-3 β - and 17 β -hydroxysteroid
dehydrogenases in hamster trophoblast.
J. Repr. Fert. 51 (1978) 405 - 408
110. (a) LETCHWORTH, A.T.:
Human placental lactogen.
Contr. Gyn. Obstet. 2 (1976) 114
- (b) LETCHWORTH, A.T., R. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON,
T. CHARD:
A rapid radioimmunoassay for human chorionic somatomammotropin.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cweth. 78 (1971) 535 - 541

- (c) LETCHWORTH, A.T., R. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON,
T. CHARD:
A rapid semi-automated method for the measurement of
human chorionic somatomammotropin. The normal range
in the third trimester and its relation to foetal weight.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 78 (1971) 542 - 548
- (d) LETCHWORTH, A.T., T. CHARD:
Human placental lactogen levels in pre-eclampsia.
J. Obstet. gynaecol. Brit. Cwlth. 79 (1972) 680 - 683
- (e) LETCHWORTH, A.T., T. CHARD:
Placental lactogen levels as a screening test for
foetal distress and neonatal asphyxia.
Lancet 1 (1972) 704 - 706
111. LEVITZ, M., G.P. CONDON, J. DANCIS:
The interconversion of estrone and estradiol in the
perfuse human placenta.
Endocrinology 58 (1956) 376 - 380
112. (a) LI, C.H., J.S. DIXON, D. CHUNG:
Primary structure of the human chorionic somatomammo-
tropin (HCS) molecule.
Science 173 (1971) 56
- (b) LI, C.H., J.S. DIXON, D. CHUNG:
Amino acid sequence of human chorionic somatomammo-
tropin (HCS).
Arch. Biochem. Biophys. 155 (1973) 95
- (c) LI, C.H., M.M. GRUMBACH, S.L. KAPLAN, J.B. JOSIMOVICH,
H. FRIESEN, K.J. CATT:
Human chorionic somatomammotropin (HCS), proposed
terminology for designation of a placental hormone.
Experientia 24 (1968) 1288

113. (a) LIN, T.-M., S.P. HALBERT:
Placental localization of human pregnancy-associated
plasma proteins.
Science 193 (1976) 1249
- (b) LIN, T.-M., S.P. HALBERT, D. KIEFER, W.N. SPELLACY,
S. GALL:
Characterization of four human pregnancy-associated
plasma proteins.
Am. J. Obstet. Gynecol. 118 (1974) 223
- (c) LIN, T.-M., S.P. HALBERT, W.N. SPELLACY:
Measurement of pregnancy-associated plasma proteins
during human gestation.
J. clin. Invest. 54 (1974) 576
- (d) LIN, T.-M., S.P. HALBERT, W.N. SPELLACY:
Relation of obstetric parameters to the concentration of
four pregnancy-associated plasma proteins at term in
normal gestation.
Am. J. Obstet. Gynecol. 125 (1976) 17
- (e) LIN, T.-M., S.P. HALBERT, W.N. SPELLACY, B.N. BERNE:
Plasma concentrations of four pregnancy proteins in
complications of pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 128 (1977) 808
- (f) LIN, T.-M., S.P. HALBERT, W.N. SPELLACY, S. GALL:
Human pregnancy-associated plasma proteins during the
postpartum period.
Am. J. Obstet. gynecol. 124 (1976) 382 - 387
114. (a) LINDBERG, B.S., B.A. NILSSON:
Variations in maternal plasma levels of human placental
lactogen (HPL) in normal pregnancy and labour.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 80 (1973) 619

- (b) LINDBERG, B.S., B.A. NILSSON:
Human placental lactogen (HPL) levels in abnormal pregnancies.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 80 (1973) 1046 - 1053
115. (a) LÜBBERT, H.:
Stabilization and assay of a 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the serum of pregnant women.
Acta Endocrinol. 84 (1977) 642 - 652
- (b) LÜBBERT, H., K. POLLOW:
An improved method for the determination of serum activities of placental 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD).
Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 193 (1975) 102
- (c) LÜBBERT, H., K. POLLOW, R. WAGNER, J. HAMMERSTEIN:
The influence of ethanol on the conversion of pregnenolone to progesterone by human placental microsomes.
Acta Endocrinol. 76 (1974) 178 - 188
116. LUNDY, L.E., C.H. WU, S.C. LEE:
Estrogen assessments in the high-risk pregnancy.
Clin. Obstet. Gynaecol. 16 (1973) 279
117. (a) MCCARTHY, C., G.W. PENNINGTON:
Maternal chorionic gonadotropin concentration as an aid to the antenatal prediction of hemolytic disease of newborn infant.
Am. J. Obstet. Gynecol. 89 (1964) 1069
- (b) MCCARTHY, C., G.W. PENNINGTON, W.S. GRAWFORD:
Chorionic gonadotropin excretion in normal and abnormal pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 71 (1964) 86 - 91

118. MANDELIN, M., E.-M. RUTANEN, M. HEIKINHEIMO, H. JALANKO,
M. SEPPÄLÄ:
Pregnancy specific beta-1-glycoprotein and chorionic
gonadotropin levels after first-trimester abortions.
Obstet. Gynecol. 52 (1978) 314
119. MANZ, B., K. WEBER und K. POLLOW:
Unveröffentlichtes Manuskript, 1981
120. MARSHALL, J.R., C.B. HAMMOND, G.T. ROSS, A. JACOBSON,
P. RAYFORD, W.D. ODELL:
Plasma and urinary chorionic gonadotropin during
early human pregnancy.
Obstet. Gynecol. 32 (1968) 760 - 764
121. MARTIN, K.:
Beobachtungen über Druckveränderungen in der venösen
und arteriellen Strombahn während der Schwangerschaft
und unter der Geburt.
Med. Habil.-Schr. Mainz 1971
122. MARTIUS, G.:
Physiologie der Geburt.
In: Lehrbuch der Geburtshilfe. 9. Aufl.
MARTIUS, G. (Hrsg.)
Stuttgart: 1977
123. (a) MELCHERT, F.:
Human Chorionic Somato-Mammotropin (HCS) in der normalen
Frühschwangerschaft und bei drohendem Abort.
Geburtsh. Frauenheilk. 34 (1974) 515
- (b) MELCHERT, F.:
Untersuchungen über die biochemischen Parameter Human
Chorionic Somato-Mammotropin, Oestriol und Alpha-Fetó-
protein in der Schwangerschaft und ihre klinische Be-
deutung,
Med. Habil.-Schr. Mainz 1976

124. MENABAWAY, M., J.G. GRUDZINSKAS, T. CHARD:
Disappearance of pregnancy specific beta-1-glycoprotein
from the maternal circulation after delivery.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 86 (1979) 894
125. MICHAELIS, J.:
Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung.
Stuttgart, New York: 1980
126. MICHEL, F., J.C. NICOLAS, A.C. de PAULET:
17 β -hydroxysteroid dehydrogenase of the sheep ovary:
purification, properties and substrat binding site.
Biochimie 57 (1976) 1131 - 1140
127. MILNER, R.D.G., B. RICHARDS:
An analysis of birth weight by gestational age of
infants born in England and Wales, 1967 to 1971.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 81 (1974) 956 - 967
128. MISHELL, D.R.Jr., L. WIDE, C.A. GEMZELL:
Immunologic determination of human chorionic gonadotropin
in serum.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 23 (1963) 125 - 131
129. MOUSSERON-CANET, M., D. HOUGH, J.G. MANI, M. ARNAUD:
Réactivité de quelques stéroïdes fluorés ou insaturés
vis-à-vis de la 17 β -hydroxystéroïde NAD oxydoréductase
de placenta humain.
C.R. Acad. Sci. 269 (1969) 2445
130. NERI, P., P. TARLI, C. AREZZINO, F. COCOLA, V. PALLINI,
C. RICCI:
Effects of pH on conformation and biological activity
of human chorionic somatomammotrophin (hCS).
Ann. Sclavo 12 (1970) 663

131. NIVEN, P.A.R., J. LANDON, T. CHARD:
Placental lactogen levels as guide to outcome of
threatened abortion.
Brit. Med. J. 3 (1972) 799 - 801
132. NYGREN, K.G., F.E. JOHANSSON, L. WIDE:
Evaluation of the prognosis of threatened abortion
from the peripheral plasma levels of progesterone,
oestradiol and human chorionic gonadotropin.
Am. J. Obstet. Gynecol. 116 (1973) 916 - 922
133. OSTERGARD, D.R.:
Estriol in pregnancy.
Obstet. Gynecol. Surv. 28 (1973) 215
134. (a) PAGE, E.W.:
Enzymes of the human placenta. In: Gestation.
FLEXNER, L.B. (Hrsg.)
New York: 1955
- (b) PAGE, E.W.:
Physiology of the human placenta at term.
Clin. Obstet. Gynaecol. 3 (1960) 279
135. (a) PATT, V.:
Nachweis einer placentaren 17 β -Hydroxysteroid: NAD(P)-
Oxydoreduktase im mütterlichen Plasma. Enzymaktivitäts-
bestimmung bei physiologischem und pathologischem Schwan-
gerschaftsverlauf.
Arch. Gynaekol. 211 (1971) 252 - 254
- (b) PATT, V., M. BICKMANN, K. SCHUMANN, W. NOCKE:
Aktivitätsverlauf der placentaren 17 β -Hydroxysteroid-
Oxydoreduktase im mütterlichen Plasma bei normaler und
pathologischer Schwangerschaft.
Arch. Gynaekol. 214 (1973) 442 - 443

136. PATTERSON, W.B.:
EPH-Gestosis.
Basel: 1979
137. PAVLOU, C., T. CHARD, A.T. LETCHWORTH:
Circulating levels of human chorionic somatomammotrophin
in late pregnancy: disappearance from the circulation after
delivery, variation during labour, and circadian variation.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 79 (1972) 629 - 634
138. (a) PEARSON, B., F. GROSE:
Histochemical study of some DPNH and DPN dependent
dehydrogenases.
Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. exp. Biol. 18 (1959) 499
- (b) PEARSON, B., N.-O. LUNELL, M.L. AUBERT, K. CARLSTRÖM,
J.P. FELBER:
Determination of plasma human chorionic somatomammotropin
and urinary oestriol in diabetic pregnancies.
Act. Obstet. Scand. 52 (1973) 63
139. (a) PLOTTI, G., E. MENINI, A. BOMPIANI:
Serum levels of oestradiol-17 β dehydrogenase in normal
and abnormal pregnancies.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 79 (1972) 603 - 611
- (b) PLOTTI, G., E. MENINI, A. BOMPIANI:
Serum levels and biochemical characterisation of
oestradiol-17 β dehydrogenase in umbilical cord blood.
J. Endocr. 64 (1975) 103 - 109
- (c) PLOTTI, G., D. ZAMPELLA, E. MENINI:
Oestradiol-17 β dehydrogenase in arterial and venous
cord blood in term pregnancy.
Acta Med. Romana 10 (1972) 395 - 398

140. PLUTA, M., W. HARDT, K. SCHMIDT-GOLLWITZER,
M. SCHMIDT-GOLLWITZER:
Radioimmunoassay of serum SP₁ and HPL in normal and
abnormal pregnancies.
Arch. Gynaekol. 227 (1979) 327 - 336
141. PODOBA, V., T.H. RIZKALLAH, W.G. KELLY:
Radioimmunoassay for estrogens in maternal blood in
late pregnancy: values for normal and complicated
pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117 (1973) 321 - 330
142. (a) FOLLOW, K., H. LÜBBERT:
Characterization and intramitochondrial distribution
of a 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD) of human
endometrium.
Acta Endocr. (Kbh.) Suppl. 199 (1975) 216
- (b) FOLLOW, K., H. LÜBBERT, R. JESKE, B. FOLLOW:
Studies on 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human
endometrium and endometrial carcinoma.
Acta Endocrinol. 79 (1975) 146 - 156
- (c) FOLLOW, K., W. RUNGE, B. FOLLOW:
17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen aus Humanplacenta-Mikro-
somen. I. Solubilisierung, Anreicherung und Separierung
zweier 17 β -HSD-Aktivitäten nach Phospholipase-Behandlung.
Z. Naturforsch. 30 (1975) 4 - 16
- (d) FOLLOW, K., W. RUNGE, B. FOLLOW:
17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen aus Humanplacenta-Mikro-
somen. II. Kinetische Untersuchungen und Charakterisierung
der solubilisierten Oestradiol- bzw. Testosteron-sensitiven
17 β -HSD-Aktivität.
Z. Naturforsch. 30 (1975) 17 - 24

143. RATANASOPA, V., A.E. SCHINDLER, T.Y. LEE, W.L. HERRMANN:
Measurement of estriol in plasma by gas-liquid chromatography.
Am. J. Obstet. Gynecol. 99 (1967) 295 - 302
144. RATHGEN, G.H.:
Plasmaproteine.
In: Physiologie der Schwangerschaft.
FRIEDBERG, V., G.H. RATHGEN (Hrsg.)
Stuttgart: 1980
145. RAYFORD, P.L., J.L. VAITUKAITIS, G.T. ROSS, F.J. MORGAN,
R.E. CANFIELD:
Use of specific antisera to characterize biologic
activity of hCG- β subunit preparations.
Endocrinology 91 (1972) 144
146. RECK, G., A. RENNER, G. SINNS, M. BRECKWOLDT:
Correlation of plasma non-conjugated oestriol and plasma
cortisol in late human pregnancy.
Acta Endocrinol. 92 (1979) 553 - 559
147. REUTER, A.M., J. C. HENDRICK, P. FRANCHIMONT:
Mise au point d'un dosage radioimmunologique rapide
des gonadotropines.
Ann. Biol. Clin. 31 (1973) 479 - 487
148. RIEGEL, K.:
Säuglingssterblichkeit. Wie leistungsfähig ist unsere
Pädiatrie?
Münch. med. Wschr. 122 (1980) 573 - 574
149. RUMEL, W.:
Risikofaktoren in der Schwangerschaft in ihrer Bedeutung
für das Neugeborene.
Wiss. Inf. 3 (1979) 5 - 8

150. RYAN, K.J., L.L. ENGEL:
The interconversion of estrone and estradiol by human tissue slices.
Endocrinology 52 (1953) 287 - 291
151. (a) SAMAAAN, N.A., H.S. GALLAGHER, W.A. McROBERTS, A.M. FARIS:
Serial estimation of hPL, estriol and pregnandiol in pregnancy correlated with whole organ section of placenta.
Am. Obstet. Gynecol. 109 (1971) 63 - 73
- (b) SAMAAAN, N.A., S.S.C. YEN, P. GONZALES, O.H. PEARSON:
Metabolic effects of placental lactogen (HPL) in man.
J. clin. Endocr. 28 (1968) 485
- (c) SAMAAAN, N.A., J.T. BRADBURY, C.P. COPLERUD:
Serial hormonal studies in normal and abnormal pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 104 (1969) 781 - 794
152. SAXENA, B.N., K. EMERSON, H.A. SELENKOW:
Serumplacental lactogen (HPL) levels as an index of placental function.
New Engl. J. Med. 281 (1969) 225 - 231
153. (a) SCIARRA, J.J., S.L. KAPLAN, M.M. GRUMBACH:
Localization of anti-human growth hormone serum within the human placenta: evidence for human chorionic "growth hormone-prolactin".
Nature 199 (1963) 1005 - 1006
- (b) SCIARRA, J., L.M. SHERWOOD, A.A. VARMA, W.B. LUNDBERG:
Human placental lactogen (HPL) and placental weight.
Am. J. Obstet. Gynecol. 101 (1968) 413 - 416
154. SELENKOW, H.A., K. VARMA, D. YOUNGER, P. WHITE, K. EMERSON:
Patterns of serum immunoreactive human placental lactogen (IR-HPL) and chorionic gonadotropin (IR-HCG) in diabetic pregnancy.
Diabetes 20 (1971) 696 - 706

155. SEPPÄLÄ, M., L. RÖNNBERG, P. YLÖSTALO, P. JOUPPILLA:
Early detection of implantation by pregnancy-specific
 β_1 -glycoprotein secretion in an infertile woman treated
by artificial insemination and human chorionic gonadotropin.
Fert. Steril. 32 (1979) 608 - 609
156. SHARP, F., M.J. CARTY, H. YOUNG:
The effects of hypoxia on hydroxysteroid dehydrogenase
activity in placental villi maintained in organ culture.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 79 (1972) 44 - 49
157. SHERWOOD, L.M., S. HANDWERGER, W.D. McLAURIN, M. LANNER:
Amino acid sequence of human placental lactogen.
Nature 233 (1971) 59 - 61
158. SIITERI, P.K., P.C. MacDONALD:
Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy.
J. clin. Endocrinol. Metab. 26 (1966) 751 - 761
159. SINGER, W., P. DESJARDINS, H.G. FRIESEN:
Human placental lactogen. An index of placental
function.
Obstet. Gynecol. 36 (1970) 222 - 232
160. (a) SPELLACY, W.N.:
Human placental lactogen levels with toximia of
pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 118 (1974) 578
- (b) SPELLACY, W.N., W.C. BUHI, S.A. BIRK:
Human placental lactogen and intrauterine growth
retardation.
Obst. Gynecol. 47 (1976) 446 - 448
- (c) SPELLACY, W.N., W.C. BUHI, J.B. SCHRAM, S.A. BIRK,
S.A. McCREARY:
Control of human chorionic somatotropin levels during
pregnancy.
Obstet. Gynecol. 37 (1971) 567 - 573

- (d) SPELLACY, W.N., K.L. CARLSON, S.A. BIRK:
Dynamics of human placental lactogen.
Am. J. Obstet. Gynecol. 96 (1966) 1164 - 1173
- (e) SPELLACY, W.N., K.L. CARLSON, S.A. BIRK:
Human placental lactogen levels as a variable of
placental weight and infant weight.
Am. J. Obstet. Gynecol. 95 (1966) 118 - 119
- (f) SPELLACY, W.N., A.C. CRUZ, P.S. KALRA, K.R. KELLNER,
R.W. QUINLAN, W.C. BUHI, S.A. BIRK:
Oxytocin challenge test results compared with simultaneously
studied serum human placental lactogen and free estriol
levels in high-risk pregnant women.
Am. J. Obstet. Gynecol. 135 (1979) 917 - 923
- (g) SPELLACY, W.N., E.S. TEOH, W.C. BUHI, S.A. BIRK,
S.A. McCREARY:
Value of human chorionic somatomammotropin in managing
high-risk pregnancies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 109 (1971) 588 - 598
161. SPONA, J., H. JANISCH:
Serum placental lactogen (HPL) as index of placental
function.
Acta Endocrinol. 68 (1971) 401 - 412
162. SURMACZYNSKA, B.Z., M. NITZAN, B.E. METZGER, N. FREINKEL:
The effect of oral glucose on plasma concentrations of
human placental lactogen and chorionic gonadotropin during
late pregnancy in normal subjects and gestational diabetes.
Isr. J. Med. Sci. 10 (1974) 1481
163. SUWA, S.; H. FRIESEN:
Biosynthesis of human placental proteins and human placental
lactogen (HPL) in vitro.
Endocrinology 85 (1969) 1028

164. (a) SCHINDLER, A.E.:
Das Endokrinium im Ablauf der Schwangerschaft.
Ärztl. Praxis 33 (1980) 1193 - 1195
- (b) SCHINDLER, A.E., W.L. HERRMANN:
Estriol in pregnancy and amniotic fluid.
Am. J. Obstet. Gynecol. 95 (1966) 301 - 307
165. STAMM, D.:
Meßgrößen und SI-Einheiten in der Klinischen Chemie.
Die internationalen Empfehlungen und die gesetzlichen
Regelungen in der Bundesrepublik Deutschland.
Sonderdruck aus: Mitteil. Dtsch. Gesell. Klin. Chem. 1975
166. STARK, J., P. KAUFMANN:
Basal plate of the nature human placenta.
II. Enzyme-histochemical studies of cryostat sections.
Z. Anat. Entw. 135 (1971) 185 - 201
167. STRAUSS, G., H.D. HIERSCHKE:
Untersuchungen zur Problematik der histochemischen
Fermentlokalisation in der Placenta.
Arch. Gynaekol. 198 (1963) 187 - 190
168. STRECKER, H., H. HACHMANN, L. SEIDEL:
Der Radioimmunoassay (RIA), eine hochspezifische, extrem
empfindliche quantitative Analysenmethode.
Chem. Zt. 103 (1979) 53 - 68
169. (a) TALALAY, P., B. HURLOCK, H.G. WILLIAMS-ASHMAN:
On a co-enzymatic function of estradiol-17 β .
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 44 (1958) 862 - 884
- (b) TALALAY, P., H.G. WILLIAMS-ASHMAN:
Activation of hydrogen transfer between pyridine
nucleotides by steroid hormones.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 44 (1958) 15 - 26

- (c) TALALAY, P., H.G. WILLIAMS-ASHMAN:
Participation of steroid hormones in the enzymatic transfer of hydrogen.
Rec. Progr. Hormone Rés. 16 (1960) 1
170. (a) TATARINOV, Y.S., D.M. FALALEEVA, V.V. KALASHNIKOV,
B.O. TOLOKNOV:
Immunofluorescent localization of human pregnancy specific β -globulin in placenta and chorioepithelioma.
Nature 260 (1976) 263
- (b) TATARINOV, Y.S., V.N. MASYUKEVICH:
Immunochemischer Nachweis eines neuen β_1 -Globulins.
Byull. éksp. Biol. Med. 69 (1970) 66
- (c) TATARINOV, Y.S., A.V. SOKOLOV:
Development of a radioimmunoassay for pregnancy-specific β_1 -globulin and its measurement in serum of patients with trophoblastic and non-trophoblastic tumours.
Int. J. Cancer 19 (1977) 161
171. (a) TATRA, G., G. BREITENECKER, W. GRUBER:
Serum concentration of pregnancy-specific beta-1-glycoprotein (SP-1) in normal and pathologic pregnancies.
Arch. Gynaekol. 217 (1974) 383 - 390
- (b) TATRA, G., P. PLACKETA, G. BREITENECKER:
Schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glycoprotein (SP₁):
Klinische Aspekte.
Wien. klin. Wschr. 87 (1975) 279
- (c) TATRA, G., V. SCHREIBER:
Korrelation der mütterlichen Serumkonzentration von HPL und SP-1 in der zweiten Schwangerschaftshälfte.
Z. Geburtsh. Perinat. 182 (1978) 234 - 237

- (d) TATRA, G., H. STOPGER, V. SCHREIBER:
Die Serumkonzentration von SP₁, HPL und Östriol im
letzten Drittel der normalen Schwangerschaft; Tages-
schwankungen und Einfluß der Wehentätigkeit.
Z. Geburtsh. Perinat. 180 (1976) 215
- (e) TATRA, G., H. TEMPFER, P. PLACHETA:
Influence of blood glucose levels on serum concentrations
of pregnancy-specific protein SP₁ and HPL during the last
trimester.
Europ. J. Obstet. Gynecol. 6 (1976) 53
172. TEMPFER, J., G. TATRA, H. FRÖHLICH:
Zur Diagnostik der Plazentafunktion.
Fortschr. Med. 95 (1977) 841
173. (a) THOMSEN, K.:
Plazentabefunde bei Spätgestosen und deren ätiologische
Zuordnung.
Arch. Gynaekol. 185 (1955) 476 - 503
- (b) THOMSEN, K.:
Studien zur Histochemie der Plazenta.
Frauenheilk. 18 (1958) 354 - 360
- (c) THOMSEN, K., P. BERLE:
Placentabefunde bei Rh-Inkompatibilität.
Arch. Gynaekol. 192 (1960) 628 - 643
- (d) THOMSEN, K., E. WILLEMSSEN:
Histochemische Untersuchungen über die Produktionsorte
der Choriongonadotropine.
Acta Endocrinol. 30 (1959) 161
174. (a) TOWLER, C.M., C.H.W. HORNE, V. JANDIAL, D.M. CAMPBELL,
I. MacGILLIVRAY:
Plasma levels of pregnancy-specific β_1 -glycoprotein in
normal pregnancy.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 83 (1976) 775

- (b) TOWLER, C.M., V. JANDIAL, C.H.W. HORNE, H. BOHN:
A serial study of pregnancy proteins in primi-gravidae.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 83 (1976) 368
175. (a) TROEN, P.:
Perfusion of the human placenta.
II. Metabolism of ^{14}C -17 β -estradiol with and without
added human chorionic gonadotropin.
J. clin. Endocr. 21 (1961) 895 - 908
- (b) TROEN, P., E.E. GORDON:
Persusion studies of the human placenta. I. Effect of
estradiol and human chorionic gonadotropin on citric
acid metabolism.
J. clin. Invest. 37 (1958) 1516
176. TSENG, L., E. GURPIDE:
Induction of human endometrial estradiol dehydrogenase
by progestins.
Endocrinology 96 (1975) 515
177. TULCHINSKY, D., G.E. ABRAHAM:
Radioimmunoassay of plasma estriol.
J. clin. Endocrinol. Metab. 33 (1971) 775 - 782
178. TULSKY, A.S., A.K. KOFF:
Some observations on the role of the corpus luteum in
early human pregnancy.
Fertil. Steril. 8 (1957) 118
179. URSELL, W., M. BRUDENELL, T. CHARD:
Placental lactogen levels in diabetic pregnancy.
Brit. Med. J. 2 (1973) 80 - 82
180. (a) VAITUKAITIS, J.L.:
Changing placental concentrations of human chorionic
gonadotropin and its subunits during gestation.
J. clin. Endocr. 38 (1974) 755 - 760

- (b) VAITUKAITIS, J.L., G.D. BRAUNSTEIN, G.T. ROSS:
A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone.
Am. J. Obstet. Gynecol. 113 (1972) 751 - 758
181. VORSTER, C.Z., P.R. PANNALL, C.F. SLABBER:
The prognostic value of serum human placental lactogen determinations in early pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 128 (1977) 879 - 880
182. WACHSTEIN, M., J.G. MEAGHER, J. ORLITZ:
Enzymatic histochemistry of the term human placenta.
Am. J. Obstet. Gynecol. 87 (1963) 13 - 26
183. WALLIS, W.A., H.V. ROBERTS:
Statistics. A new approach.
Glencoe: 1956
184. (a) WARD, H.T., A.T. LETCHWORTH, P.A.R. NIVEN, T. CHARD:
Placental lactogen levels in rhesus immunisation.
Brit. Med. J. 1 (1974) 347 - 349
- (b) WARD, H.T., H. ROCHMAN, L.A. VARNAVIDES, G.A. WHYLEY:
Hormone and enzyme levels in normal and complicated pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 116 (1973) 1105 - 1113
185. WEBER, H., S. HELLER, P. SEULEN:
Placentaehormone und EPH-Gestose.
Geburtsh. Frauenheilk. 40 (1980) 339 - 343
186. WEISS, P.A.M., F. SCHERR, H. ESTERBAUER:
Spezifische Bestimmung von Östriol-16-Glucuronid aus dem Harn von Schwangeren des letzten Trimenons.
Endocrinology 65 (1975) 266 - 273

187. WHITELOW, M.J., V.F. NOLA:
Accuracy of the immunologic pregnancy test and abortion.
Obstet. Gynecol. 27 (1966) 69 - 72
188. WIDE, L., C.A. GEMZELL:
An immunologic pregnancy test.
Acta Endocrinol. 35 (1960) 261
189. WIESE, J., L. MØ LSTED-PEDERSEN, P.E. LEBECH:
Human chorionic somatomammotropin in diabetic pregnancies.
Acta Endocr. (Kbh.) Suppl. 182 (1974) 44 - 51
190. WILKINSON, M., S.B. EFFER, E.V. YOUNGLAI, K. GUPTA:
Free estriol in human pregnancy plasma.
Am. J. Obstet. Gynecol. 114 (1972) 867 - 872
191. WU, C.H., L.E. LUNDY:
Radioimmunoassay of plasma estrogens.
Steroids 18 (1971) 91
192. YATES, M.J.:
Fetoplacental function tests.
Lancet 11 (1973) 1092
193. (a) YLIKORKALA, O.:
Maternal serum HPL levels in normal and complicated
pregnancy as an index of placental function.
Acta Obstet. Gyn. Scand. Suppl. 26 (1973)
- (b) YLIKORKALA, O., P. JOUPPILA:
Human placental lactogen (HPL) in serum in complicated
early pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 80 (1973) 1040 - 1045
- (c) YLIKORKALA, O., A. KAUPPILA, S. PENNANEN:
Human placental lactogen levels during and after pregnancy.
Obstet. Gynecol. 46 (1975) 204 - 208

194. ZANDER, J., B. NITSCH:
Diagnostik und Behandlung der gestörten Frühschwangerschaft.
In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe.
München: 1977
195. ZILLIACUS, H., O. WIDHOCH, S. PESONEN:
The concentration of chorionic gonadotropin in the urine
and in the placenta of Rh negative immunized mothers.
Acta Endocrinol. 16 (1954) 343

Anhang

1. Datenerhebungsbögen der Universitätsklinik für
Geburtshilfe und Frauenkrankheiten Mainz zur
klinischen Basisdokumentation
- 1.1 Geburtshilfe / Mutter
- 1.2 Geburtshilfe / Kind
2. Verwendeter Datenerhebungsbogen zum klinischen
Schwangerschafts- und Geburtsverlauf (A - D)

der Joh. Gutenberg-Universität FRAUENKLINIK Geburtshilfe / Mutter

bei verh. Frauen Mädchenname:

Staatsangehörigkeit:

Familienstand:

Entlassungs-Datum ggf. bei Tod Uhrzeit

Korridor	Station	Per.	Leitung
2	2	3	2
Geschl.	Tag	Geburtsdatum Monat	Jahr
12	13	14	15
16	17	18	19
20	21	22	23
24	25	26	27
28	29	30	31
32	33	34	35
36	37	38	39
40	41	42	43
44	45	46	47
48	49	50	51
52	53	54	55
56	57	58	59
60	61	62	63
64	65	66	67
68	69	70	71
72	73	74	75
76	77	78	79
80	81	82	83
84	85	86	87
88	89	90	91
92	93	94	95
96	97	98	99
100	101	102	103
104	105	106	107
108	109	110	111
112	113	114	115
116	117	118	119
120	121	122	123
124	125	126	127
128	129	130	131
132	133	134	135
136	137	138	139
140	141	142	143
144	145	146	147
148	149	150	151
152	153	154	155
156	157	158	159
160	161	162	163
164	165	166	167
168	169	170	171
172	173	174	175
176	177	178	179
180	181	182	183
184	185	186	187
188	189	190	191
192	193	194	195
196	197	198	199
200	201	202	203
204	205	206	207
208	209	210	211
212	213	214	215
216	217	218	219
220	221	222	223
224	225	226	227
228	229	230	231
232	233	234	235
236	237	238	239
240	241	242	243
244	245	246	247
248	249	250	251
252	253	254	255
256	257	258	259
260	261	262	263
264	265	266	267
268	269	270	271
272	273	274	275
276	277	278	279
280	281	282	283
284	285	286	287
288	289	290	291
292	293	294	295
296	297	298	299
300	301	302	303
304	305	306	307
308	309	310	311
312	313	314	315
316	317	318	319
320	321	322	323
324	325	326	327
328	329	330	331
332	333	334	335
336	337	338	339
340	341	342	343
344	345	346	347
348	349	350	351
352	353	354	355
356	357	358	359
360	361	362	363
364	365	366	367
368	369	370	371
372	373	374	375
376	377	378	379
380	381	382	383
384	385	386	387
388	389	390	391
392	393	394	395
396	397	398	399
400	401	402	403
404	405	406	407
408	409	410	411
412	413	414	415
416	417	418	419
420	421	422	423
424	425	426	427
428	429	430	431
432	433	434	435
436	437	438	439
440	441	442	443
444	445	446	447
448	449	450	451
452	453	454	455
456	457	458	459
460	461	462	463
464	465	466	467
468	469	470	471
472	473	474	475
476	477	478	479
480	481	482	483
484	485	486	487
488	489	490	491
492	493	494	495
496	497	498	499
500	501	502	503
504	505	506	507
508	509	510	511
512	513	514	515
516	517	518	519
520	521	522	523
524	525	526	527
528	529	530	531
532	533	534	535
536	537	538	539
540	541	542	543
544	545	546	547
548	549	550	551
552	553	554	555
556	557	558	559
560	561	562	563
564	565	566	567
568	569	570	571
572	573	574	575
576	577	578	579
580	581	582	583
584	585	586	587
588	589	590	591
592	593	594	595
596	597	598	599
600	601	602	603
604	605	606	607
608	609	610	611
612	613	614	615
616	617	618	619
620	621	622	623
624	625	626	627
628	629	630	631
632	633	634	635
636	637	638	639
640	641	642	643
644	645	646	647
648	649	650	651
652	653	654	655
656	657	658	659
660	661	662	663
664	665	666	667
668	669	670	671
672	673	674	675
676	677	678	679
680	681	682	683
684	685	686	687
688	689	690	691
692	693	694	695
696	697	698	699
700	701	702	703
704	705	706	707
708	709	710	711
712	713	714	715
716	717	718	719
720	721	722	723
724	725	726	727
728	729	730	731
732	733	734	735
736	737	738	739
740	741	742	743
744	745	746	747
748	749	750	751
752	753	754	755
756	757	758	759
760	761	762	763
764	765	766	767
768	769	770	771
772	773	774	775
776	777	778	779
780	781	782	783
784	785	786	787
788	789	790	791
792	793	794	795
796	797	798	799
800	801	802	803
804	805	806	807
808	809	810	811
812	813	814	815
816	817	818	819
820	821	822	823
824	825	826	827
828	829	830	831
832	833	834	835
836	837	838	839
840	841	842	843
844	845	846	847
848	849	850	851
852	853	854	855
856	857	858	859
860	861	862	863
864	865	866	867
868	869	870	871
872	873	874	875
876	877	878	879
880	881	882	883
884	885	886	887
888	889	890	891
892	893	894	895
896	897	898	899
900	901	902	903
904	905	906	907
908	909	910	911
912	913	914	915
916	917	918	919
920	921	922	923
924	925	926	927
928	929	930	931
932	933	934	935
936	937	938	939
940	941	942	943
944	945	946	947
948	949	950	951
952	953	954	955
956	957	958	959
960	961	962	963
964	965	966	967
968	969	970	971
972	973	974	975
976	977	978	979
980	981	982	983
984	985	986	987
988	989	990	991
992	993	994	995
996	997	998	999
1000	1001	1002	1003
1004	1005	1006	1007
1008	1009	1010	1011
1012	1013	1014	1015
1016	1017	1018	1019
1020	1021	1022	1023
1024	1025	1026	1027
1028	1029	1030	1031
1032	1033	1034	1035
1036	1037	1038	1039
1040	1041	1042	1043
1044	1045	1046	1047
1048	1049	1050	1051
1052	1053	1054	1055
1056	1057	1058	1059
1060	1061	1062	1063
1064	1065	1066	1067
1068	1069	1070	1071
1072	1073	1074	1075
1076	1077	1078	1079
1080	1081	1082	1083
1084	1085	1086	1087
1088	1089	1090	1091
1092	1093	1094	1095
1096	1097	1098	1099
1100	1101	1102	1103
1104	1105	1106	1107
1108	1109	1110	1111
1112	1113	1114	1115
1116	1117	1118	1119
1120	1121	1122	1123
1124			

Stoffwechselerkrankungen

Diabetes mellitus ja O nein 1

Organ(system)erkrankungen der Mutter

三〇三

4

11

13

14

16

17

23

29

[illegible]

86

63

40

41

42

43

44

45

46

47

74

<u>Faemuria</u>	☒ ☒	76
Gewicht (g)	☐ ☐	79
Sitz/Form	☐	80
typisch 0 atypisch 1	☒	1
Placentalöbung (min postpartum)	☐	3
Resonanzheiten	☐	4
in 0 nein 1		
<u>C</u>	☒	5
<u>Neugeborenenmesopisische Angaben</u>		
Geschlecht weiblich 0 männlich 1	☐	6
Geburtsgevoicht (r)	☐ ☐ ☐	10
Körperlänge (cm)	☐ ☐	12
(somatische) Reifebeurteilung	☒	13
reif 0 unreif 1 übertragen 2	☐	14
dystroph 0 eutroph 1	☐	15
hypotroph 2 hypertroph 3		
Dysmorphien in 0 nein 1	☐	16
Nabelschnurblut	☒	17
pH-Wert	☐ ☐	20
P _{O2} (mmHg)	☐ ☐	23
P _{CO2} (mmHg)	☐ ☐	26
Apgar-Index (APGAR-Score)	☒	27
1. min postpartum	☐	29
5. min postpartum	☐	31
10. min postpartum	☐	33
CTG unauffällig 0 auffällig 1	☐	34
	☒	35

Fall-Nr.

Lochkarten-Nr.

D Biochemische/endokrine

Laborvariablen

- Geburtsverlauf

Schwangerschaftswoche (SSW)

17 β -HSD

MB s.p. (pU/ml)

(pkat/l)

MB p.p.

NMB

ANB

f-E₂

(nmol/l)

MB s.p.

MB p.p.

NMB

ANB

B-hCG

(pU/l)

MB s.p.

MB p.p.

NMB

ANB

bCS (hPL)

MB s.p. (nmol/l)

MB p.p.

NMB

ANB

SP₁

MB s.p. (mg/l)

MB p.p.

NMB

ANB

☐ ☐ ☐

☐

☒

☒

☐ ☐

☒

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☒

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☒

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☒

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☒

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☒

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐

☒

72

76

80

1

5

9

10

14

18

22

26

27

3

4

5

6

8

9

13

17

21

25

29

33

37

41

42

46

50

54

58

59

62

65

68

71

Lebenslauf

Am 10. Juli 1954 wurde ich, Klaus Adam Ernst Weber, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Georg Friedrich Weber und seiner Ehefrau Elfriede Weber, geb. Krebs, Hausfrau, in Kirch-Brombach, Kreis Erbach/Odw., geboren.

Von 1961 bis 1965 war ich Hauptschüler der Volksschule zu Kirch-Brombach; von 1965 bis 1970 Besuch der Volks- und Realschule Bad König. Am 11. Juli 1970 erwarb ich das Abschlußzeugnis der Realschule Bad König. Die Sekundarstufe II des Gymnasiums Michelstadt/Odw. besuchte ich von 1970 bis 1973, wo ich am 8. Juni 1973 das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife erhielt.

Im Wintersemester 1973/74 und 1975/76 studierte ich im ordentlichen Studiengang Biologie und Chemie (HLA) an der Technischen Hochschule in Darmstadt.

Von 1974 bis 1975 leistete ich an den Universitäts-Anstalten Heidelberg den Zivildienst als Kriegsdienstverweigerer ab.

Vom Sommersemester 1974 bis zum Sommersemester 1975 studierte ich im "externen" Studiengang in der Fachgruppe Botanik an der Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg.

Am 20. September 1974 wurde mir an der Freien Universität in Berlin für eine pflanzenphysiologische Forschungsarbeit der HÖRLEIN-Preis des Verbandes Deutscher Biologen verliehen.

Im Sommersemester 1976 nahm ich das ordentliche Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz auf, wo ich 1978 das Zeugnis über die Ärztliche Vorprüfung, 1979 das Zeugnis über den Ersten Abschnitt und 1981 das Zeugnis über den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erwarb. Die praktische Ausbildung im letzten Jahr des klinischen Studienabschnittes (PJ) erfolgte an den Städtischen Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden, wo ich am 28. April 1982 das Zeugnis über die Ärztliche Prüfung (Staatsexamen) erhielt.

Von 1977 bis 1978 war ich studentisches Mitglied des II.
concilium medicinale der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Am 28. Mai 1982 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Seit dem 1. Juli 1982 arbeite ich als Assistenzarzt auf der chirurgischen und unfallchirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Eltville/Rhg.

Seit 1979 bin ich mit Heidemarie Weber, geb. Scholz, Krankenschwester, verheiratet. 1979 wurde unsere Tochter Irina Weber in Mainz geboren.

Anschrift:

Klaus A.E. Weber

Am Wasserwerk 26

6500 Mainz-Mombach

